



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106459035 B

(45)授权公告日 2018.04.06

(21)申请号 201580010416.4

(22)申请日 2015.02.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106459035 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据

1403536.4 2014.02.28 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2015/050590 2015.02.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/128676 EN 2015.09.03

(73)专利权人 癌症研究科技有限公司

地址 英国伦敦

(72)发明人 汉纳·伍德沃 保罗·伊诺森蒂

塞巴斯蒂安·诺德 J·布拉格

斯文·赫尔德

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2012101032 A1, 2012.08.02,

CN 103517903 A, 2014.01.15,

CN 101454294 A, 2009.06.10,

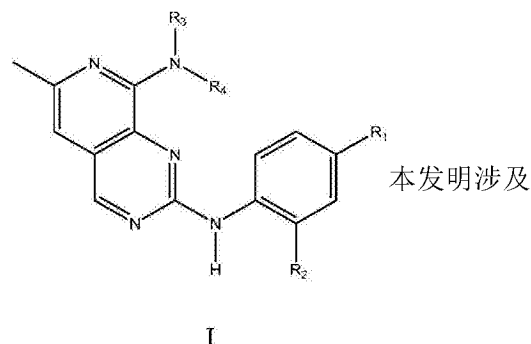
审查员 王瑞

权利要求书19页 说明书110页

(54)发明名称

N2-苯基-吡啶并[3,4-D]嘧啶-2,8-二胺衍生物及其作为MPS1抑制剂的用途

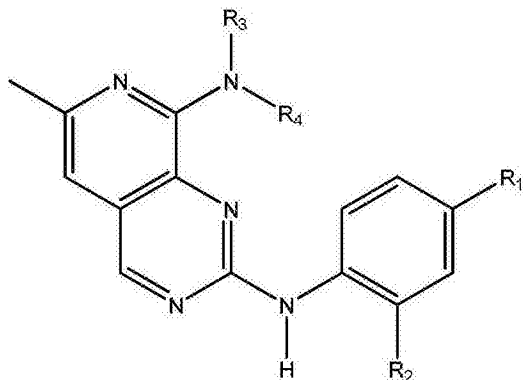
(57)摘要



式(I)的化合物,其中R₁、R₂、R₃和R₄全部如本文中所定义。已知,本发明的化合物通过与单纺锤体1(Mps1-也被称为TTK)激酶自身的相互作用直接地或间接地抑制Mps1激酶的纺锤体检查点功能。特别地,本发明涉及这些化合物作为用于治疗 和/或预防增殖性疾病例如癌症的治疗剂的用途。本发明还涉及用于制备这些化合物的工艺,

并且涉及包含这些化合物的药物组合物。

1. 一种以下示出的式I的化合物：



I

其中：

R₁为5元杂芳基，所述5元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O) R_a、C(O) OR_a、OC(O) R_a、N(R_b) OR_a、C(O) N(R_b) R_a、N(R_b) C(O) R_a、S(O)_p R_a，其中p是0、1或2、SO₂N(R_b) R_a、或N(R_b) SO₂R_a，

其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C) 烷基，并且其中在所述取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、NR_cR_d、OR_c、C(O) R_c、C(O) OR_c、OC(O) R_c、N(R_d) OR_c、C(O) N(R_d) R_c、N(R_d) C(O) R_c、S(O)_q R_c，其中q是0、1或2、SO₂N(R_d) R_c、或N(R_d) SO₂R_c，其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-4C) 烷基；

R₂选自氢、氟、氯、(1-3C) 烷氧基或(1-3C) 氟烷氧基；

并且：

(i) R₃选自氢或(1-3C) 烷基并且R₄选自(1-6C) 烷基、(3-9C) 环烷基、(3-9C) 环烷基-(1-4C) 烷基、芳基、芳基-(1-4C) 烷基、杂环基、杂环基-(1-4C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C) 烷基，并且其中R₄任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：羟基、氟、氯、氰基、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、(1-4C) 烷基、NR_oR_p、OR_o、C(O) R_o、C(O) OR_p、OC(O) R_o、N(R_p) OR_o、C(O) N(R_p) R_o、N(R_p) C(O) R_o、S(O)_p R_o，其中p是0、1或2、SO₂N(R_p) R_o、或N(R_p) SO₂R_o或(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基，其中R_o和R_p各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-4C) 烷基；或

(ii) R₃和R₄被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环，

其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯环以形成双环杂环体系，或

通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系；

并且其中所述杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_iR_j、OR_i、C(O) R_i、C(O) OR_j、OC(O) R_i、N(R_j) OR_i、C(O) N(R_j) R_i、N(R_j) C(O) R_i、S(O)_q R_i，其中q是0、1或2、SO₂N(R_j) R_i、或N(R_j) SO₂R_i，其中R_i和R_j各自独立地选自H或(1-4C) 烷基；

或其药学上可接受的盐；

条件是，所述化合物不是以下中的一种：

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；

N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

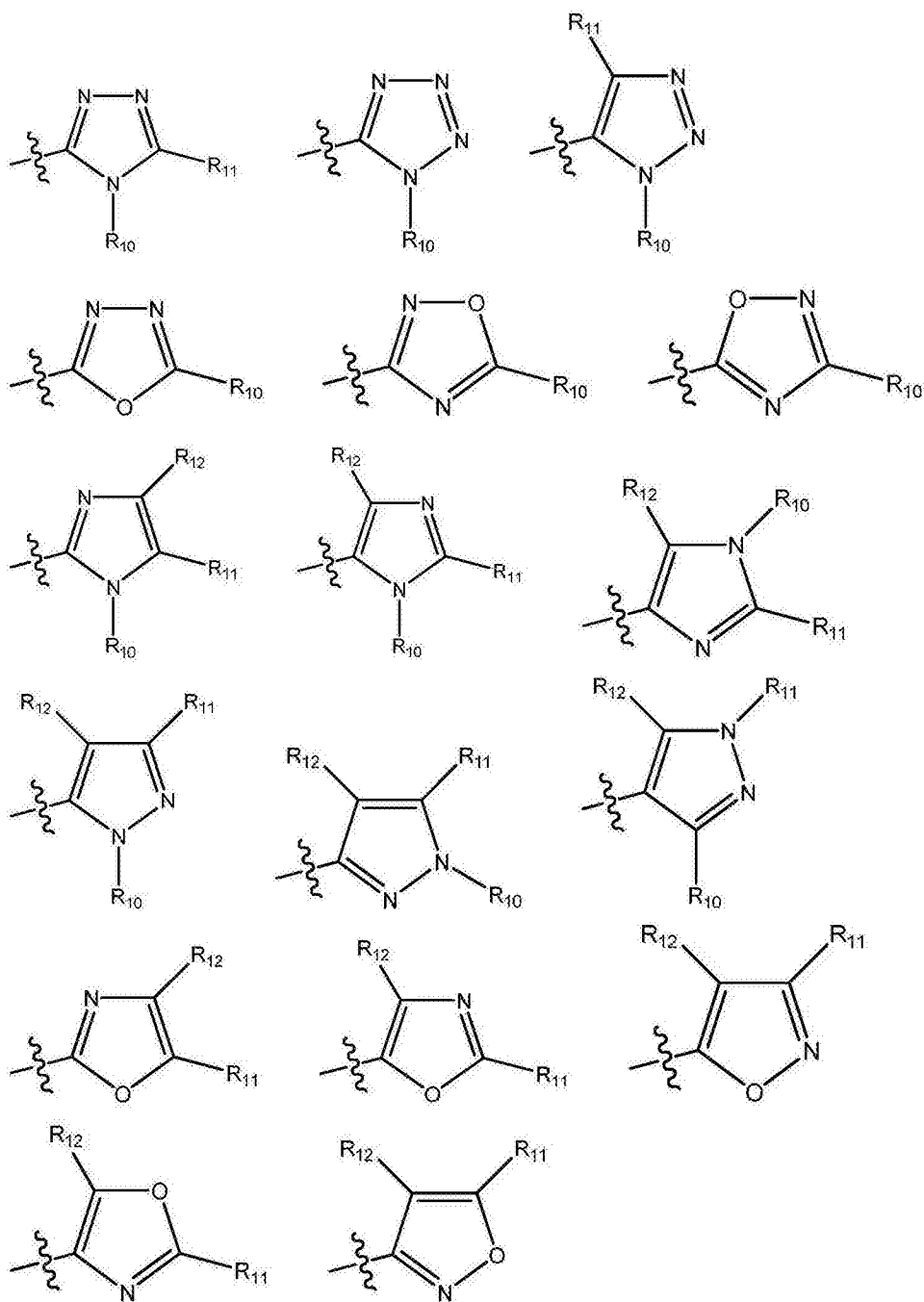
(4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R₁为5元杂芳基，所述5元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、OC(O)R_a、N(R_b)OR_a、C(O)N(R_b)R_a、N(R_b)C(O)R_a、S(O)_pR_a，其中p是0、1或2、SO₂N(R_b)R_a、或N(R_b)SO₂R_a，

其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

并且其中在所述取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、NR_cR_d、OR_c、或S(O)_qR_c，其中q是0、1或2，其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基。

3. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中R₁选自：



其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自：氢、卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基，并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、 NR_cR_d 、 OR_c ，其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基。

4. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中 R_1 是三唑或咪唑环，所述三唑或咪唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ ，其中 p 是0、1或2、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$ ，

其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C)烷基，并且其中在所述取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲

氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、NR_cR_d、OR_c、C(O) R_c、C(O) OR_c、OC(O) R_c、N(R_d) OR_c、C(O) N(R_d) R_c、N(R_d) C(O) R_c、S(O)_qR_c，其中q是0、1或2、SO₂N(R_d) R_c、或N(R_d) SO₂R_c，其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-4C) 烷基。

5. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中R₂选自氯、(1-2C) 烷氧基或(1-2C) 氟烷氧基。

6. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中R₂是乙氧基。

7. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中：

(i) R₃选自氢或(1-2C) 烷基并且R₄选自(1-6C) 烷基、(3-9C) 环烷基、(3-9C) 环烷基-(1-2C) 烷基、芳基、芳基-(1-2C) 烷基、杂环基、杂环基-(1-2C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-2C) 烷基，并且其中R₄任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：羟基、氟、氯、氰基、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、(1-4C) 烷基、NR_oR_p、OR_o、C(O) R_o、C(O) OR_p、OC(O) R_o、N(R_p) OR_o、C(O) N(R_p) R_o、N(R_p) C(O) R_o、S(O)_pR_o，其中p是0、1或2、SO₂N(R_p) R_o、或N(R_p) SO₂R_o或(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基，其中R_o和R_p各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基；或

(ii) R₃和R₄被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环，

其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯环以形成双环杂环体系，或

通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系；

并且其中所述杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_iR_j、OR_i、C(O) R_i、C(O) OR_i、OC(O) R_i、N(R_j) OR_i、C(O) N(R_j) R_i、N(R_j) C(O) R_i、S(O)_qR_i，其中q是0、1或2、SO₂N(R_j) R_i、或N(R_j) SO₂R_i，其中R_i和R_j各自独立地选自H或(1-4C) 烷基。

8. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物，其中：

(i) R₃选自氢并且R₄选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基，并且其中R₄任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：羟基、氟、氯、氰基、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、(1-4C) 烷基、NR_oR_p、OR_o、S(O)_pR_o，其中p是0、1或2、或(3-6C) 环烷基，其中R_o和R_p各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基；或

(ii) R₃和R₄被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成氮连接的4元、5元、或6元杂环，

其中所述环通过螺碳原子任选地被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系；

并且其中所述杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_iR_j、OR_i、C(O) R_i、S(O)_qR_i，其中q是0、1或2，其中R_i和R_j各自独立地选自H或(1-4C) 烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是以下中的任何一种：

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

1-(((2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(((2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丙醇;

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈;

1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-甲基吗啉代)吡

啉并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-醇;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-甲腈;

8-(2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

(R)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

(S)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-((1-甲氧基环丁基)甲基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基氮杂环丁-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(氧杂环丁-3-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-乙基氮杂环丁-3-醇;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-乙基哌啶-4-甲腈;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(2-(3-甲基四氢呋喃-3-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(戊-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-乙氧基-3-乙基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-乙氧基-3-异丙基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-

基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -3-乙基氮杂环丁烷-3-甲腈;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -3-异丙基氮杂环丁烷-3-甲腈;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -2,2,3-三甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -8-(3-甲氧基-2,2-二甲基氮杂环丁-1-基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -8-(3-甲氧基-2,2,3-三甲基氮杂环丁-1-基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(1-甲基哌啶-4-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(4-(二甲基氨基) 哌啶-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

4-乙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 哌啶-4-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(2-(3-甲基四氢呋喃-3-基) 乙基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(戊-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(四氢呋喃-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-乙氧基-3-乙基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-乙氧基-3-异丙基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

3-乙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

3-异丙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2,2,3-三甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

8-(3-甲氧基-2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3-甲氧基-2,2,3-三甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环

丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-

6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺

[4.4] 壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧

啉-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1、2和9中任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗。

11. 根据权利要求1、2和9中任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

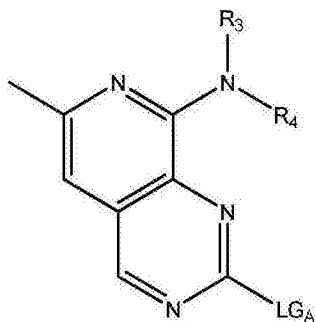
12. 一种药物组合物,包含与药学上可接受的稀释剂或载体掺合的、根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗增殖性紊乱的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述增殖性紊乱是癌症。

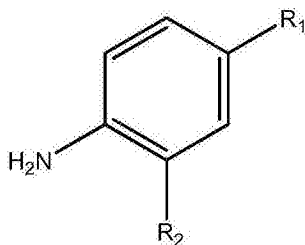
15. 一种合成如权利要求1所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

a) 使式A的化合物:



式 A

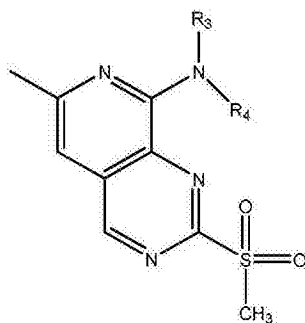
其中R₃和R₄如权利要求1中所定义, 并且LG_A是合适的离去基团;
与式B的化合物反应:



式 B

其中R₁和R₂如权利要求1中所定义; 或

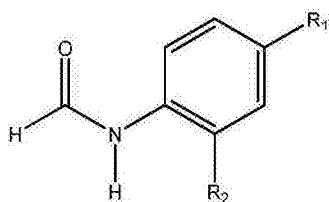
b) 使式C的化合物:



式 C

其中R₃和R₄如权利要求1中所定义;

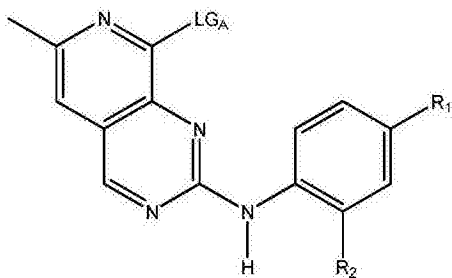
与如上文定义的式B的化合物、或式D的化合物反应:



式 D

其中R₁和R₂如权利要求1中所定义;或

c) 使式E的化合物:



式 E

其中R₁和R₂如权利要求1中所定义,并且LG_A是如上文定义的合适的离去基团;

与式F的化合物反应:

HNR₃R₄

式F

以及

d) 任选地,此后,并且如有必要:

i) 除去存在的任何保护基;

ii) 将所述式I的化合物转化成另一种式I的化合物;和/或

iii) 形成其药学上可接受的盐。

N2-苯基-吡啶并[3,4-D]嘧啶-2,8-二胺衍生物及其作为MPS1抑制剂的用途

[0001] 介绍

[0002] 本发明涉及通过与单极纺锤体1(monopolar spindle 1)(Mps1-也被称为TTK)激酶自身的相互作用直接地或间接地抑制Mps1激酶的纺锤体检查点功能的化合物。特别地,本发明涉及用作用于治疗和/或预防增殖性疾病例如癌症的治疗剂的化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的工艺,并且涉及包含这些化合物的药物组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 癌症由不受控制和未经调节的细胞增殖引起。精确地,最近几十年以来,什么引起细胞变成恶性的并且以不受控制和未经调节的方式增殖一直是热烈研究的焦点。这种研究已经导致用抗癌剂靶向监督机制(例如负责调节细胞周期的那些)。例如,公布的专利申请WO 2009/103966(CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED)涉及在治疗癌症中用双环基芳基-芳基-胺化合物抑制检查点激酶1(checkpoint kinase 1)(CHK1)的激酶功能。

[0005] 细胞周期的主要作用是使无误差的DNA复制、染色体分离和胞质分裂成为可能。监督机制即所谓的检查点途径,在若干个阶段监测通过有丝分裂的传代。被最好地表征的中的一个防止分裂后期开始(anaphase onset)直到实现跨越着丝点(kinetochores)的合适的张力和附接的纺锤体组装检查点(spindle assembly checkpoint)(HARDWICK KG,1998,“The spindle checkpoint”,Trends Genet 14,1-4)。在检查点中涉及的蛋白质的大部分通过涉及仅少量的激酶的蛋白结合相互作用施加它们的功能(MUSACCHIO A等人,2007,“The spindle-assembly checkpoint in space and time”,Nature Reviews,Molecular and Cell Biology,8,379-393)。包含三个检查点蛋白质(Mad2、BubR1/Mad3、Bub3)和APC/C辅助因子CDC20的有丝分裂检查点复合体(MCC)在着丝点处集中并且充当纺锤体检查点效应物(spindle checkpoint effector)。被需要以放大检查点信号的其他的核心蛋白(core protein)包括Mad1和激酶Bub1、Mps1(也被称为TTK)和Aurora-B(上文参考的MUSACCHIO)。

[0006] 通过在出芽酵母中的遗传筛选识别的纺锤体组装检查点信号的第一组分中的一个被称为用于由Mps1突变体细胞产生的单极纺锤体的Mps1(单极纺锤体1)(WEISS E,1996,“The *Saccharomyces cerevisiae* spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint”,J Cell Biol 132,111-123),然而,其仍然是在高等真核细胞中最少研究的检查点组分中的一个。随后,Mps1基因被示出为编码必需的双特异性激酶(LAUZE等人,1995,“Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase”,EMBO J 14,1655-1663以及还有POCH等人,1994,“RPK1,an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis,shows homology to mammalian dual-specificity kinases”,Mol Gen Genet 243,641-653),所述双特异性激酶从酵母到人类被保存(MILLS等人,1992,“Expression of TTK,a novel human protein kinase,is associated with cell proliferation”,J Biol Chem 267,16000-16006)。Mps1活性在G2/M过渡时达到峰值并且在用诺考达唑(nocodazole)激活纺锤体检查点之后被增强(STUCKE等人,2002,“Human

Mps1kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication”,EMBO J 21,1723-1732以及还有LIU等人,2003,“Human MPS1kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores”,Mol Biol Cell 14,1638-1651)。Mps1在激活环(activation loop)中的Thr676处的自磷酸化已经被识别并且对于Mps1功能是必需的(MATTISON等人,2007,“Mps1activation loop autophosphorylation enhances kinase activity”,J Biol Chem 282,30553-30561)。

[0007] 考虑到Mps1在纺锤体检查点激活中的重要性,开发Mps1抑制剂(不仅作为进一步研究其细胞周期相关的功能的工具,而且还作为抗癌治疗的形式)将是有价值的事。第一代Mps1抑制剂已经被描述。Cincreasin在酵母细胞中引起染色体错误分离(mis-segregation)和死亡(DORER等人,2005,“A small-molecule inhibitor of Mps1blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes”,Curr Biol 15,1070-1076)并且SP600125,JNK(c-Jun氨基末端激酶)抑制剂,也通过抑制Mps1以独立于JNK的方式扰乱纺锤体检查点功能(SCHMIDT等人,2005,“Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1”,EMBO Rep 6,866-872)。最近,三个Mps1的小分子抑制剂被识别(KWIATOWSKI等人,2010,“Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1cell cycle function”,Nat Chem Biol 6,359-368;HEWITT等人,2010,“Sustained Mps1activity is required in mitosis to recruit 0-Mad2 to the Mad1-C-Mad2core complex”,J Cell Biol 190,25-34;以及SANTAGUIDA等人,2010,“Dissecting the role of MPS1in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine”,J Cell Biol 190,73-87)。Mps1的化学抑制诱导过早的有丝分裂退出、总的非整倍性(aneuploidy)以及人类癌症细胞系的死亡(KWIATOWSKI,上文)。Mps1抑制剂AZ3146和逆转素(reversine)严重地损害Mad1、Mad2和CENP-E对着丝点的补充(HEWITT和SANTAGUIDA,上文)。

[0008] 有丝分裂检查点的调节异常被认为是恶性转变过程的特征。在肿瘤中的有丝分裂检查点功能异常提供用于开发使用小分子的治疗策略的机会。这基于以下主张:药理学扰乱已经受损害的有丝分裂检查点可以选择性地敏化肿瘤。此观察已经导致抑制Mps1可以具有治疗益处的假设。

[0009] 本发明的目的是提供是有效的Mps1抑制剂的化合物。

[0010] 另外的目的是提供具有一种或更多种有利的药学性质,例如比如有利的细胞和/或体内效力、良好的溶解性和/或一种或更多种有利的DMPK性质(例如,有利的代谢稳定性特性、有利的Cyp抑制、有利的hERG特性、有利的清除率特性、有利的分布体积等等)的化合物。

[0011] 发明概述

[0012] 在一方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0013] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0014] 在另一方面中,本发明提供用于治疗的本发明定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0015] 在另一方面中,本发明提供用于治疗增殖性状况的本发明定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0016] 在另一方面中,本发明提供用于治疗癌症的本发明定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。在特定的实施方案中,癌症是人类癌症。

[0017] 在另一方面中,本发明提供用于产生Mps1激酶抑制作用的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0018] 在另一方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性状况的药剂中的用途。

[0019] 在另一方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。合适地,药剂用于治疗人类癌症。

[0020] 在另一方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于产生Mps1激酶抑制作用的药剂中的用途。

[0021] 在另一方面中,本发明提供在体外或在体内抑制Mps1激酶的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0022] 在另一方面中,本发明提供在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0023] 在另一方面中,本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的增殖性紊乱的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0024] 在另一方面中,本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如本文定义的药物组合物。

[0025] 本发明还提供合成如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法。

[0026] 在另一方面中,本发明提供通过如本文定义的合成方法可获得、或获得、或直接地获得的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0027] 在另一方面中,本发明提供适于用于本文陈述的合成方法中的任一种的本文定义的新颖的中间体。

[0028] 本发明的任何一个特定的方面的优选的、合适的以及任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的以及任选的特征。

[0029] 发明详述

[0030] 定义

[0031] 除非另外陈述,否则在本说明书和权利要求书中使用的以下术语具有下文陈述的以下含义。

[0032] 应理解,提到“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防以及减轻状况的确定的症状。因此,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”状态、紊乱或状况包括:(1)预防或延迟在可以受状态、紊乱或状况折磨或预先处置但未曾经历或表现出状态、紊乱或状

况的临床或亚临床的症状的人类中形成的状态、紊乱或状况的临床症状的出现；(2) 抑制状态、紊乱或状况，即，阻止、减少或延迟疾病或其复发病（在维持治疗的情况下）或其至少一种临床或亚临床的症状的形成；或(3) 缓解或减弱疾病，即引起状态、紊乱或状况或其临床或亚临床的症状中的至少一种的消退。

[0033] “治疗有效量”意指当被施用至哺乳动物用于治疗疾病时足以产生用于该疾病的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重程度以及将被治疗的哺乳动物的年龄、重量等而变化。

[0034] 在本说明书中，术语“烷基”包括直链烷基和支链烷基两者。提到单独的烷基例如“丙基”仅仅对于直链形式是特定的，并且提到单独的支链烷基例如“异丙基”仅仅对于支链形式是特定的。例如，“(1-6C) 烷基”包括(1-4C) 烷基、(1-3C) 烷基、丙基、异丙基以及叔丁基。类似的惯例适用于其他的基团，例如“苯基(1-6C) 烷基”包括苯基(1-4C) 烷基、苄基、1-苯基乙基以及2-苯基乙基。

[0035] 单独地或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC) 基团”指的是具有m个至n个碳原子的任何基团。

[0036] 术语“亚烷基”在本文中被用于指的是直链亚烷基连接基和支链亚烷基连接基两者。例如，提到(1-4C) 亚烷基包括亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)、亚丙基(-CH₂-CH₂-CH₂-)和亚丁基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)，以及支链基团，例如比如-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-或-CH₂-CH(CH₃)-。

[0037] 术语“(3-8C) 环烷基”意指包含从3个至8个碳原子的烃环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或双环[2.2.2]辛烷、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷以及双环[2.2.1]庚基。

[0038] 术语“(1-8C) 杂烷基”指的是包含1-8个碳原子的烷基链，该烷基链另外包含在该烷基链内存在的一个、两个或三个选自N、O或S组成的组的杂原子。

[0039] 术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘。

[0040] 术语“氟烷基”在本文中被用于指的是其中一个或多个氢原子已经被氟原子替代的烷基。氟烷基的实例包括-CHF₂、-CH₂CF₃、或全氟烷基例如-CF₃或-CF₂CF₃。

[0041] 术语“氟烷氧基”在本文中被用于指的是其中一个或多个氢原子已经被氟原子替代的烷氧基。氟烷氧基的实例包括-OCF₂、-OCH₂CF₃、或全氟烷氧基例如-OCF₃或-OCF₂CF₃。

[0042] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指非芳香族的饱和或部分地饱和的单环的、稠合的、桥接的、或螺双环的杂环体系。单环的杂环包含从约3个至12个（合适地从3个至7个）环原子，在环中具有从1个至5个（合适地1个、2个或3个）选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中包含从7个至17个成员原子，合适地7个至12个成员原子。双环的杂环可以是稠环体系、螺环体系或桥环体系。杂环基团的实例包括环醚例如环氧乙基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氧六环基、以及被取代的环醚。含氮的杂环包括例如：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基、以及类似物。典型的含硫的杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃、以及六氢硫杂萘(hexahydrothiepine)。其他的杂环包括二氢-氧杂硫醇基(dihydro-oxathiolyl)、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氢间二氧杂环戊烯基(dioxolinylyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基、以及八氢苯并噻唑基。对

于含硫的杂环,包含SO或SO₂基团的被氧化的硫杂环也被包括。实例包括四氢噻吩基和硫代吗啉基的亚砷和砷形式,例如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。用于具有1个或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基的合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧化吡咯烷基、2,5-二氧化咪唑烷基或2,6-二氧化哌啶基。特定的杂环基是包含1个、2个或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和的单环的3元至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解,任何杂环可以经由任何合适的原子(例如经由碳原子或氮原子)被连接至另一个基团。然而,在本文中提到的哌啶基和吗啉代指的是经由环氮连接的哌啶-1-基环或吗啉-4-基环。

[0043] “桥环体系”意指其中两个环共享多于两个原子的环体系,见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第四版, Wiley Interscience, 第131-133页, 1992。桥接的杂环基环体系的实例包括氮杂-双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、氮杂-双环[2.2.2]辛烷、氮杂-双环[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0044] 对于“螺双环环体系”我们意指两个环体系共享一个共同的螺碳原子,即杂环通过单个共同的螺碳原子被连接到另外的碳环或杂环。螺环体系的实例包括6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷以及2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0045] “杂环基(m-nC)烷基”意指共价地附接至(m-nC)亚烷基的杂环基,其二者均在本文中被定义。

[0046] 术语“杂芳基”或“杂芳香族的”意指并入选自氮、氧或硫的一个或更多个(例如1-4个、特别地1个、2个或3个)杂原子的芳香族单环、双环、或多环。杂芳基的实例是包含从五个至十二个环成员、并且更通常地从五个至十个环成员的单环基团和双环基团。杂芳基可以是例如5元或6元单环或9元或10元双环,例如由稠合的五元环和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可以包含典型地选自氮、硫和氧的多达约四个杂原子。典型地,杂芳基环将包含多达3个杂原子、更通常地多达2个杂原子、例如单个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环包含至少一个环氮原子。在杂芳基环中的氮原子可以是碱性的(如在咪唑或吡啶的情况下)或基本上是非碱性的(如在吡咯氮或吡咯氮的情况下)。通常,在包含环的任何氨基取代基的杂芳基中存在的碱性氮原子的数目将小于五个。

[0047] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基(benzofurazanyl)、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、茶啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-O-噁嗪基、1H-吡啶并[4,3-d]-噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还覆盖部分地芳香族的双环环体系或多环环体系,其中至少一个环是芳环并且其他环中的一个或更多个是非芳香族的饱和的或部分地

饱和的环,条件是至少一个环包含选自氮、氧或硫的一个或更多个杂原子。部分地芳香族的杂芳基的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基以及3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪基。

[0048] 五元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基以及四唑基。

[0049] 六元杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基以及三嗪基。

[0050] 双环杂芳基可以是例如选自以下的基团:

[0051] 苯环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环;

[0052] 吡啶环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环;

[0053] 嘧啶环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0054] 吡咯环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环;

[0055] 吡唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0056] 吡嗪环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0057] 咪唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0058] 噁唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0059] 异噁唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0060] 噻唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0061] 异噻唑环,其被稠合至包含1个或2个环杂原子的5元或6元环;

[0062] 噻吩环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环;

[0063] 呋喃环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元环;

[0064] 环己基环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环;以及

[0065] 环戊基环,其被稠合至包含1个、2个或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环。

[0066] 包含被稠合至五元环的六元环的双环杂芳基的特定的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、嘌呤基(例如,腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吡唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡咯并吡啶基以及吡唑并吡啶基。

[0067] 包含两个稠合的六元环的双环杂芳基的特定的实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二氧六环基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并二噻唑基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基以及蝶啶基。

[0068] “杂芳基(m-nC)烷基”意指共价地衔接至(m-nC)亚烷基的杂芳基,其二者均在本文中被定义。杂芳烷基的实例包括吡啶-3-基甲基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基、以及类似物。

[0069] 术语“芳基”意指具有从5个至12个碳原子的环状的或多环的芳环。术语芳基包括单价物质和二价物质两者。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基、以及类似物。在特定的实施方案中,芳基是苯基。

[0070] 术语“芳基(m-nC)烷基”意指共价地衔接至(m-nC)亚烷基的芳基,其二者均在本文

中被定义。芳基-(m-nC) 烷基的实例包括苄基、苯基乙基、及类似物。

[0071] 本说明书还利用若干复合术语以描述包含多于一种官能性的基团。此类术语将被本领域技术人员理解。例如杂环基 (m-nC) 烷基包括被杂环基取代的 (m-nC) 烷基。

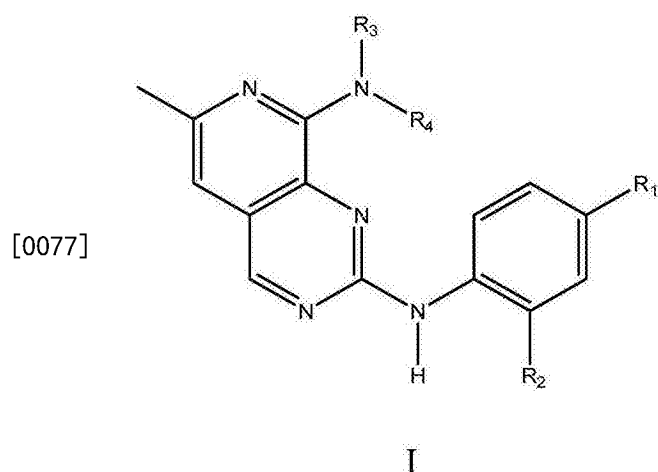
[0072] 术语“任选地被取代”指的是被取代的基团、结构、或分子以及未被取代的基团、结构、或分子。

[0073] 在任选的取代基选自“一个或更多个”基团的情况下,应理解,此定义包括所有取代基选自指定的基团中的一种或取代基选自指定的基团中的两种或更多种。

[0074] 措辞“本发明的化合物”意指本文公开(一般性地和特别地两者)的那些化合物。

[0075] 本发明的化合物

[0076] 在一方面中,本发明提供下文示出的式I的化合物:



[0078] 其中:

[0079] R₁选自:

[0080] (i) 5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_aR_b、OR_a、C(O) R_a、C(O) OR_a、OC(O) R_a、N(R_b) OR_a、C(O) N(R_b) R_a、N(R_b) C(O) R_a、S(O)_pR_a (其中p是0、1或2)、SO₂N(R_b) R_a、或N(R_b) SO₂R_a,

[0081] 其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-4C) 烷基,并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、NR_cR_d、OR_c、C(O) R_c、C(O) OR_c、OC(O) R_c、N(R_d) OR_c、C(O) N(R_d) R_c、N(R_d) C(O) R_c、S(O)_qR_c (其中q是0、1或2)、SO₂N(R_d) R_c、或N(R_d) SO₂R_c,其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;或

[0082] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、NR_kR_l、OR_k、C(O) R_k、C(O) OR_k、OC(O) R_k、N(R_l) OR_k、C(O) N(R_l) R_k、N(R_l) C(O) R_k、S(O)_pR_k (其中p是0、1或2)、SO₂N(R_k) R_l、或N(R_k) SO₂R_l,其中R_k和R_l各自独立地选自H或(1-4C) 烷基,

[0083] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、NR_mR_n、OR_m、C(O) R_m、C(O) OR_m、OC(O) R_m、N(R_n) OR_m、C(O) N(R_n) R_m、N(R_n) C(O) R_m、S

(O) qR_m (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_n)R_m$ 、或 $N(R_n)SO_2R_m$, 其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;或

[0084] (ii) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e$ -或 $-S(O)_2N(R_f)R_e$ -;

[0085] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-4C)烷基, 所述(1-4C)烷基任选地被卤素或(1-2C)烷氧基取代;

[0086] 或 R_e 和 R_f 被连接使得, 连同它们被附接至的氮原子一起, 它们形成4元、5元或6元杂环, 其中所述环任选地被独立地自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_gR_h 、 OR_g 、 $C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ 、 $OC(O)R_g$ 、 $N(R_h)OR_g$ 、 $C(O)N(R_h)R_g$ 、 $N(R_h)C(O)R_g$ 、 $S(O)_pR_h$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_h)R_g$ 、或 $N(R_h)SO_2R_g$, 其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0087] R_2 选自氢、氟、氯、(1-3C)烷氧基或(1-3C)氟烷氧基;

[0088] 并且:

[0089] (i) R_3 选自氢或(1-3C)烷基并且 R_4 选自(1-6C)烷基、(3-9C)环烷基、(3-9C)环烷基-(1-4C)烷基、芳基、芳基-(1-4C)烷基、杂环基、杂环基-(1-4C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C)烷基, 并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: 羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、(1-4C)烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $C(O)R_o$ 、 $C(O)OR_p$ 、 $OC(O)R_o$ 、 $N(R_p)OR_o$ 、 $C(O)N(R_p)R_o$ 、 $N(R_p)C(O)R_o$ 、 $S(O)_pR_o$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_p)R_o$ 、或 $N(R_p)SO_2R_o$ 或(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C)烷基, 其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基-(1-4C)烷基;或

[0090] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得, 连同它们被附接至的氮原子一起, 它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,

[0091] 其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯环以形成双环杂环体系, 或

[0092] 通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0093] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $C(O)OR_i$ 、 $OC(O)R_i$ 、 $N(R_j)OR_i$ 、 $C(O)N(R_j)R_i$ 、 $N(R_j)C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_j)R_i$ 、或 $N(R_j)SO_2R_i$, 其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0094] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0095] 在实施方案中, 化合物是本文定义的式I的化合物, 条件是所述化合物不是以下中的一种:

[0096] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0097] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0098] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0099] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0100] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0101] N2-(2-甲氧基-4-(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0102] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0103] N2-(2-甲氧基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0104] N2-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0105] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0106] N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0107] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0108] (4-(3-甲氧基-4-((8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇。

[0109] 本发明的特定的化合物包括,例如式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中除非另外陈述,否则 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 或 R_a 中的每个具有在上文或在下文段落(1)至(58)中任一个中定义的含义中的任何:-

[0110] (1) R_1 选自:

[0111] (i) 5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$,

[0112] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基,并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_qR_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、或 $N(R_d)SO_2R_c$,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;或

[0113] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_kR_l 、 OR_k 、 $C(O)R_k$ 、 $C(O)OR_k$ 、 $OC(O)R_k$ 、 $N(R_l)OR_k$ 、 $C(O)N(R_l)R_k$ 、 $N(R_l)C(O)R_k$ 、 $S(O)_pR_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_k)R_l$ 、或 $N(R_k)SO_2R_l$,其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自H或(1-2C)烷基,

[0114] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_mR_n 、 OR_m 、 $C(O)R_m$ 、 $C(O)OR_m$ 、 $OC(O)R_m$ 、 $N(R_n)OR_m$ 、 $C(O)N(R_n)R_m$ 、 $N(R_n)C(O)R_m$ 、 $S(O)_qR_m$ (其中 q 是

0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_n)\text{R}_m$ 、或 $\text{N}(\text{R}_n)\text{SO}_2\text{R}_m$,其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0115] (ii) 基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e$ -或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e$;

[0116] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-4C)烷基,所述(1-4C)烷基任选地被卤素或(1-2C)烷氧基取代;

[0117] 或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环,其中所述环任选地被独立地自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、 OR_g 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{N}(\text{R}_h)\text{OR}_g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_h)\text{R}_g$ 、 $\text{N}(\text{R}_h)\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_h$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_h)\text{R}_g$ 、或 $\text{N}(\text{R}_h)\text{SO}_2\text{R}_g$,其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0118] (2) R_1 选自:

[0119] (i) 5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、或 $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$,

[0120] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0121] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、氰基、 NR_cR_d 、 OR_c 、或 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_c$ (其中 q 是0、1或2),其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0122] 或

[0123] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_kR_1 、 OR_k 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{N}(\text{R}_1)\text{OR}_k$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_k$ 、 $\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_k)\text{R}_1$ 、或 $\text{N}(\text{R}_k)\text{SO}_2\text{R}_1$,其中 R_k 和 R_1 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0124] (ii) 基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e$ -或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e$;

[0125] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-4C)烷基,所述(1-4C)烷基任选地被卤素或(1-2C)烷氧基取代;

[0126] 或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环,其中所述环任选地被独立地自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、 OR_g 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{N}(\text{R}_h)\text{OR}_g$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_h)\text{R}_g$ 、 $\text{N}(\text{R}_h)\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_h$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_h)\text{R}_g$ 、或 $\text{N}(\text{R}_h)\text{SO}_2\text{R}_g$,其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0127] (3) R_1 选自:

[0128] (i) 5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (其中 p 是0、1或2),其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基,并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: OR_c ,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;或

[0129] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选

地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C) 烷基、 NR_kR_1 、 OR_k 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_k$ (其中 p 是0、1或2)，其中 R_k 和 R_1 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0130] (ii) 基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ ；

[0131] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0132] 或 R_e 和 R_f 被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成4元、5元或6元杂环，其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C) 烷基、 NR_gR_h 、 OR_g 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_h$ (其中 p 是0、1或2)，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0133] (4) R_i 选自：

[0134] (i) 5元或6元杂芳基，所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C) 烷基、 NR_aR_b 、或 OR_a ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基，并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代： OR_c ，其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；或

[0135] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环，其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C) 烷基、 NR_kR_1 、或 OR_k ，其中 R_k 和 R_1 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0136] (ii) 基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ ；

[0137] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0138] 或 R_e 和 R_f 被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成4元、5元或6元杂环，其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C) 烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0139] (5) R_i 选自：

[0140] (i) 包含1个、2个、3个或4个氮原子或1个或2个氮原子和一个氧原子的5元或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C) 烷基、 NR_aR_b 、或 OR_a ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基，并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代： OR_c ，其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；或

[0141] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环，其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C) 烷基、 NR_kR_1 、或 OR_k ，其中 R_k 和 R_1 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0142] (ii) 基团 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_f)\text{R}_e-$ ；

[0143] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0144] 或 R_e 和 R_f 被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成包含一个或两个选自N、O或S的另外的杂原子的4元、5元或6元杂环，其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C) 烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基；

[0145] (6) R_i 选自：

[0146] (i) 5元杂芳基，所述5元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、或 OR_a ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基，并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代： OR_c ，其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；或

[0147] 其中5元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环，其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、 NR_kR_l 、或 OR_k ，其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0148] (ii) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e-$ 或 $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ；

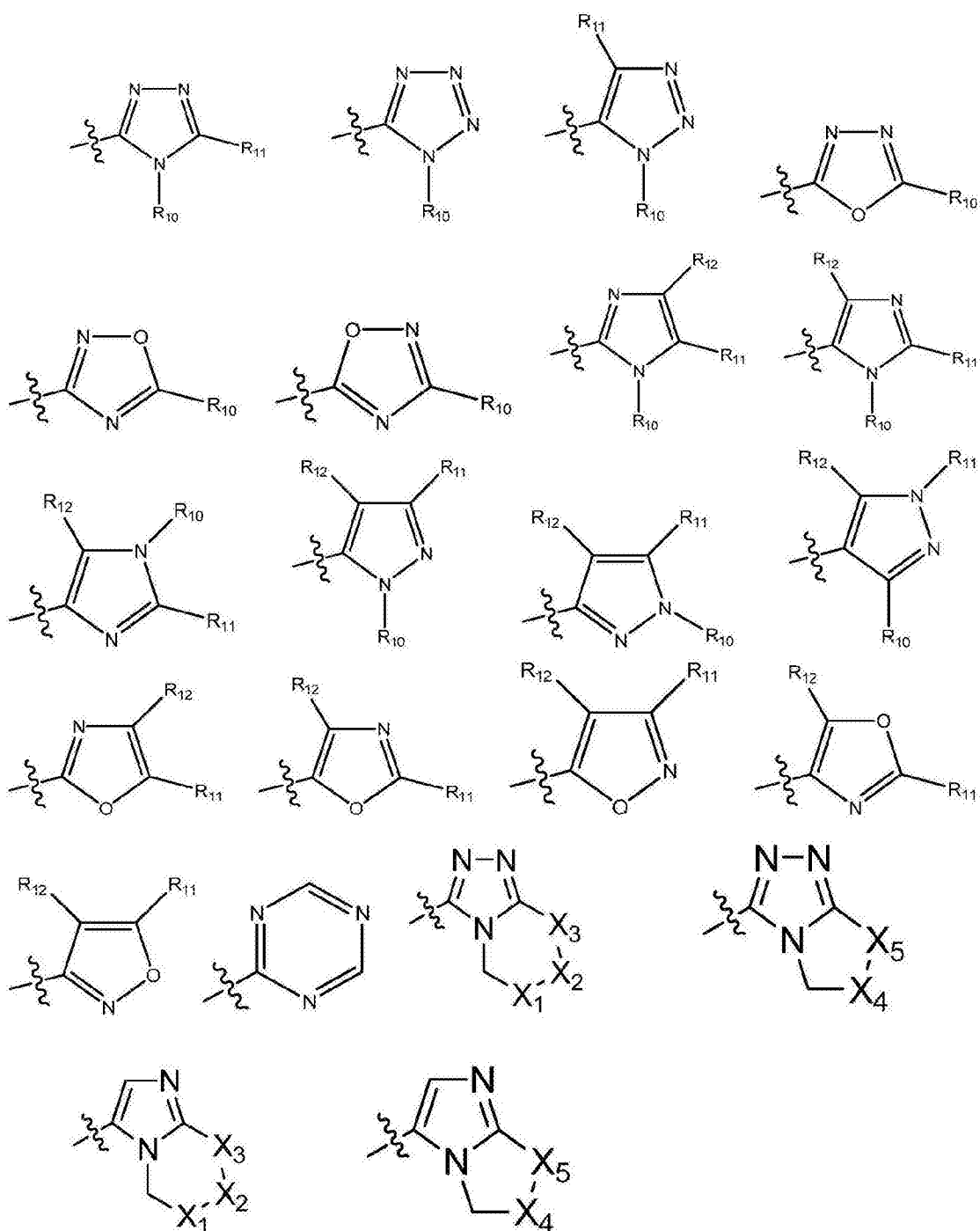
[0149] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0150] 或 R_e 和 R_f 被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成4元、5元或6元杂环，其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0151] (7) R_i 选自：

[0152] (i) 下式的杂芳基：

[0153]



[0154] 其中R₁₀、R₁₁和R₁₂各自独立地选自：氢、卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、OR_a，其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基，并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、NR_cR_d、OR_c，其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0155] 并且X₁、X₂和X₃中的一个为O或NR₁₃，其中R₁₃是氢或(1-2C)烷基，所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基以及(1-2C)烷氧基；

[0156] 并且X₄和X₅中的一个为O或NR₁₄，其中R₁₄是氢或(1-2C)烷基，所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基以及(1-2C)烷氧基；或

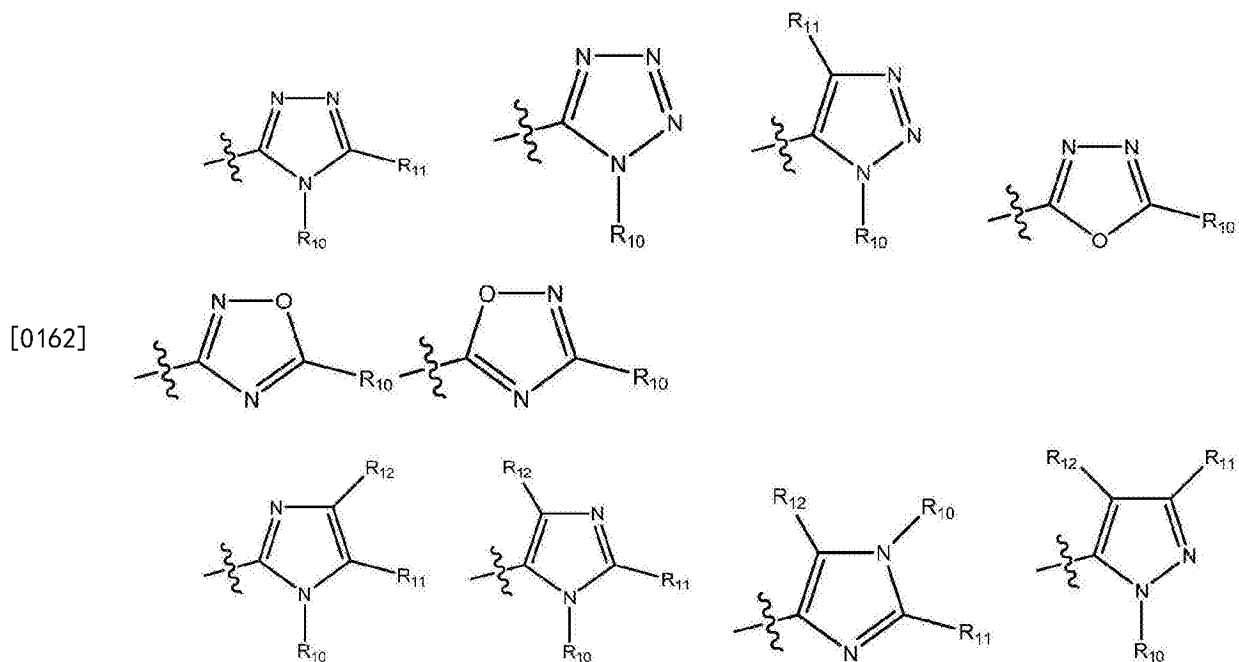
[0157] (ii) 基团-C(O)N(R_f)R_e-或-S(O)₂N(R_f)R_e-；

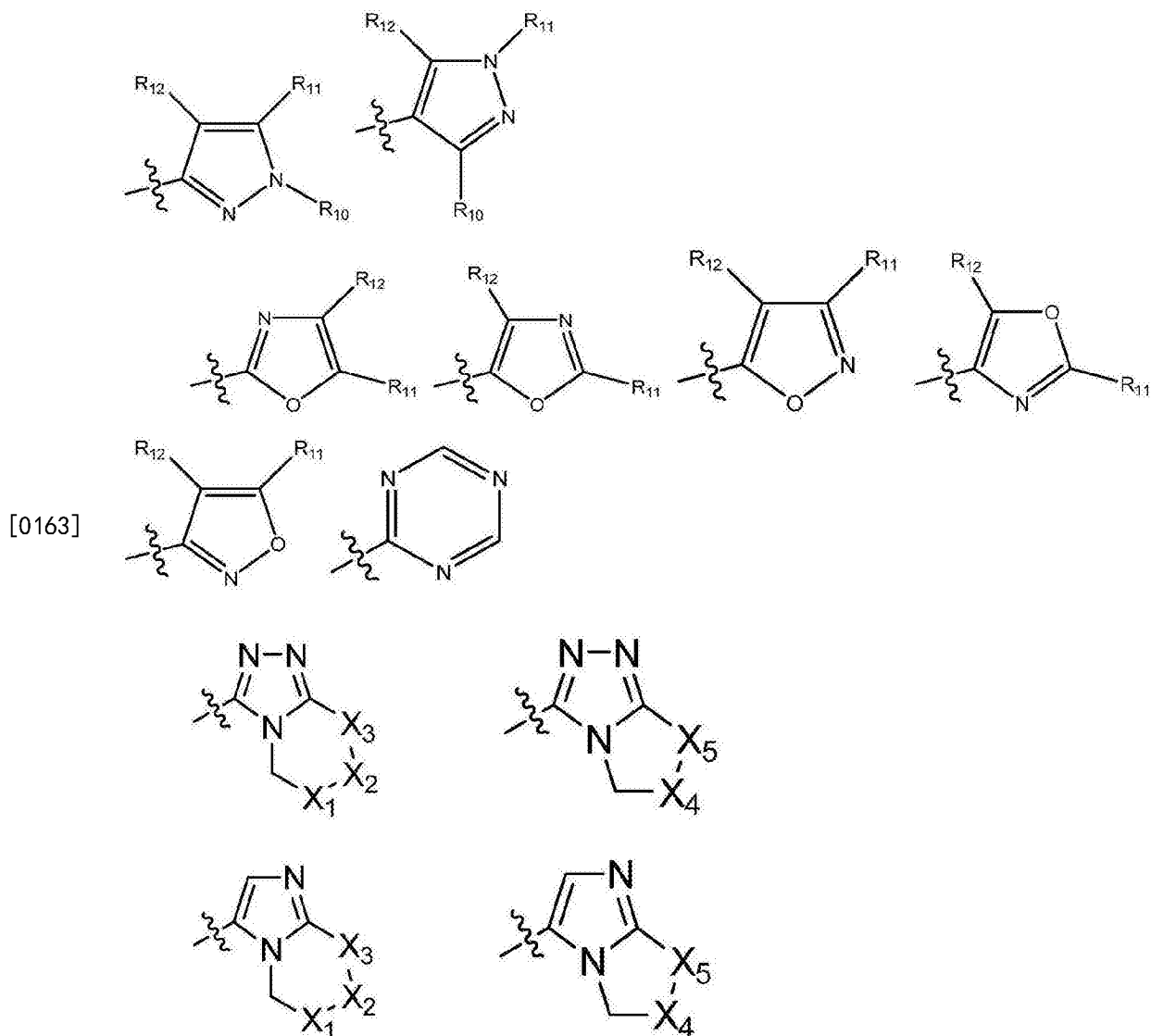
[0158] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0159] 或 R_e 和 R_f 被连接使得，连同它们被附接至的氮原子一起，它们形成4元、5元或6元杂环，其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ，其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基；

[0160] (8) R_i 选自：

[0161] (i) 下式的杂芳基：





[0164] 其中 X_{10} 、 X_{11} 和 X_{12} 各自独立地选自氢、氰基或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;

[0165] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个为O或 NR_{13} ,其中 R_{13} 是氢或(1-2C)烷基;

[0166] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} ,其中 R_{14} 是氢或(1-2C)烷基;或

[0167] (ii) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e-$ 或 $-S(O)_2N(R_f)R_e-$;

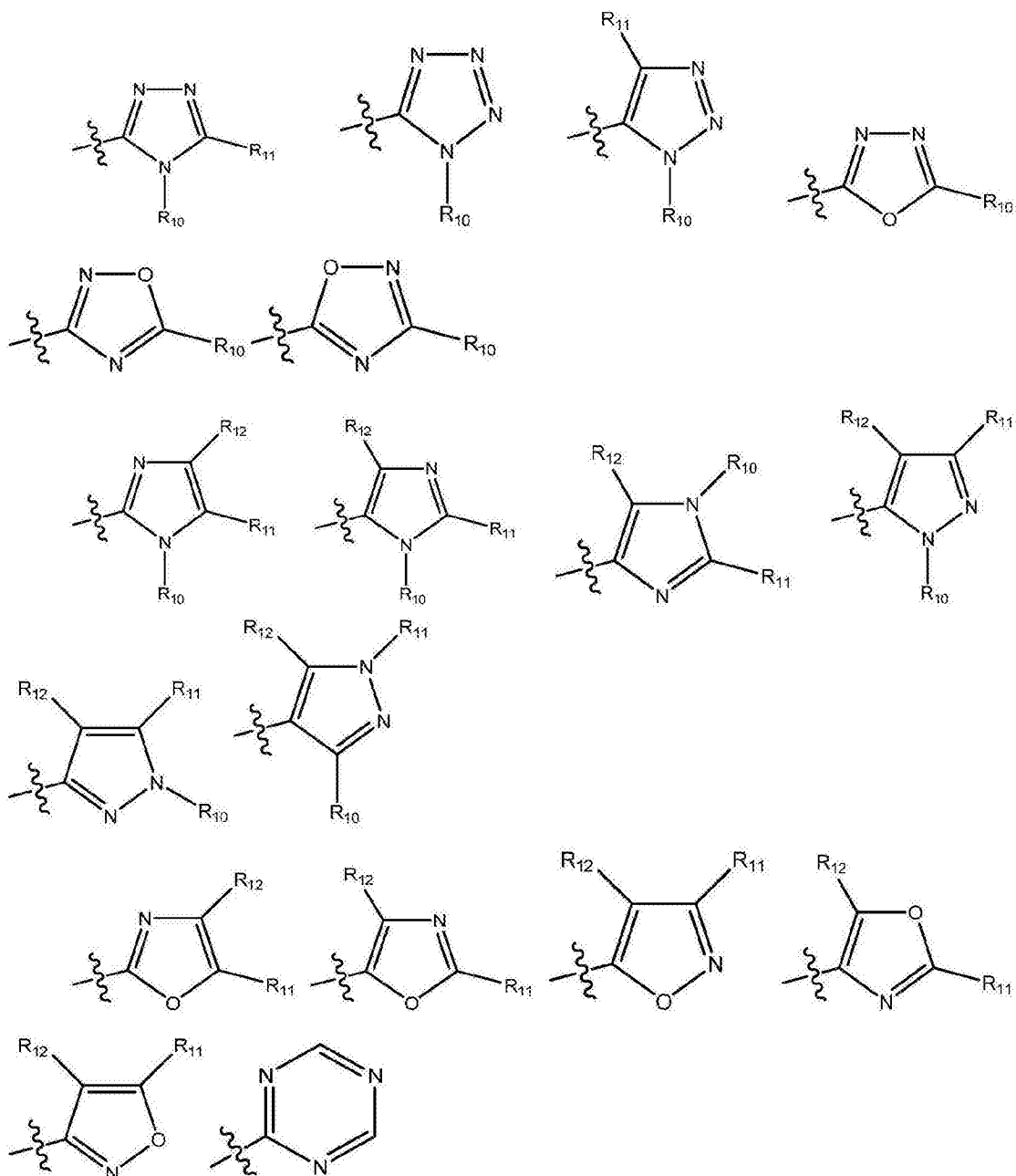
[0168] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0169] 或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环,其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ,其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

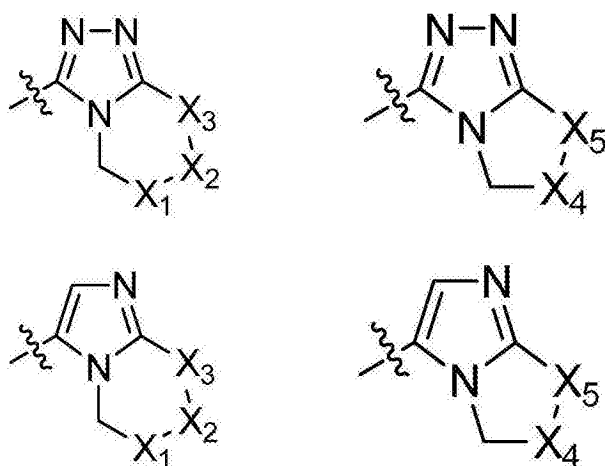
[0170] (9) R_i 选自:

[0171] (i) 下式的杂芳基:

[0172]



[0173]

[0174] 其中 X_{10} 、 X_{11} 和 X_{12} 各自独立地选自氢、氰基或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地

被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷基;

[0175] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个是O或 NR_{13} ,其中 R_{13} 是氢或(1-2C)烷基;

[0176] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} ,其中 R_{14} 是氢或(1-2C)烷基;或

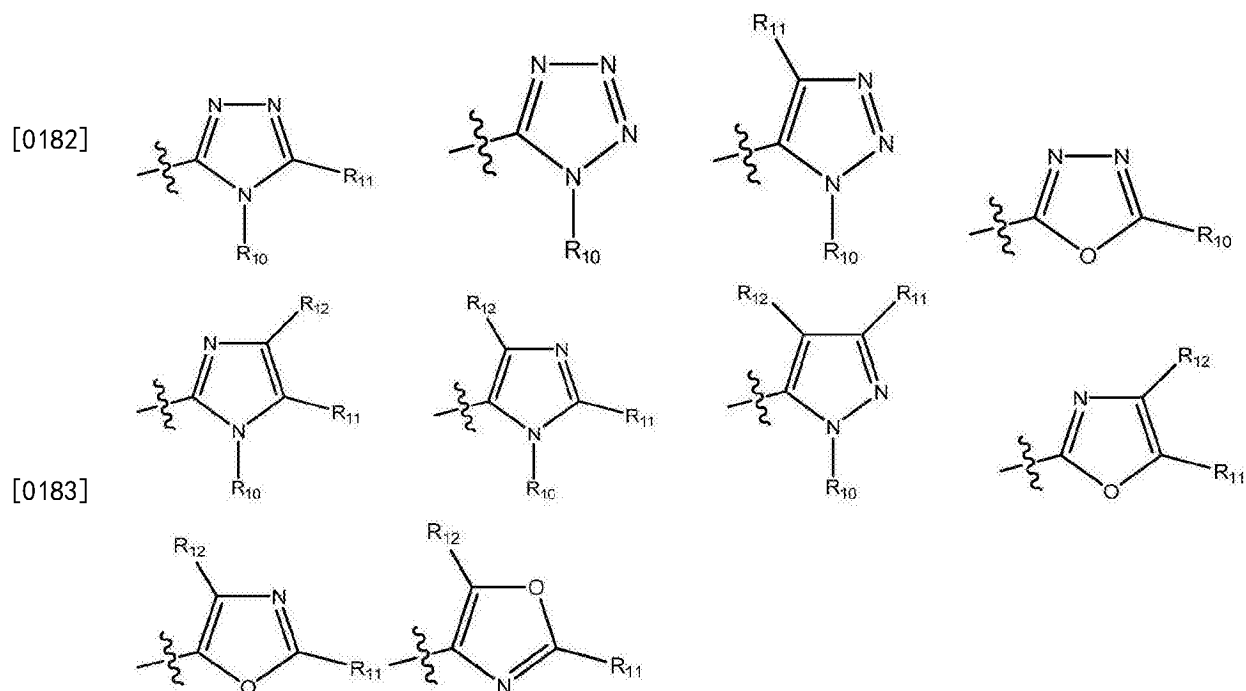
[0177] (ii) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e-$ 或 $-S(O)_2N(R_f)R_e-$;

[0178] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0179] 或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环,其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ,其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0180] (10) R_1 选自:

[0181] (i) 下式的5元杂芳基:



[0184] 其中 X_{10} 、 X_{11} 和 X_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷基;或

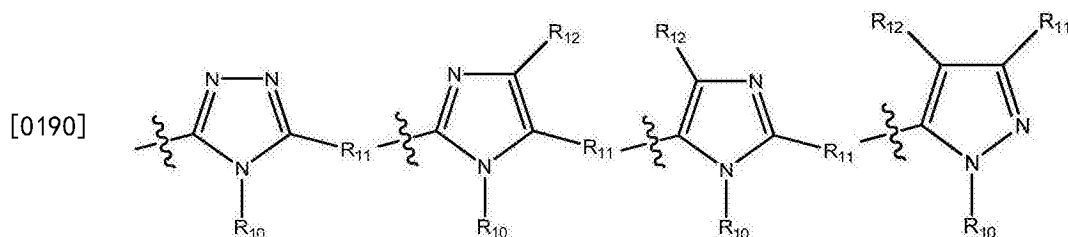
[0185] (ii) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e-$ 或 $-S(O)_2N(R_f)R_e-$;

[0186] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0187] 或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环,其中所述环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_gR_h 、或 OR_g ,其中 R_g 和 R_h 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0188] (11) R_1 选自:

[0189] (i) 下式的5元杂芳基:



[0191] 其中 X_{10} 、 X_{11} 和 X_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;或

[0192] (i i) 基团 $-C(O)N(R_f)R_e-$ 或 $-S(O)_2N(R_f)R_e-$;

[0193] 其中 R_e 和 R_f 各自独立地选自H或(1-2C)烷基,或 R_e 和 R_f 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成4元、5元或6元杂环;

[0194] (12) R_1 是5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$,

[0195] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基,并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_qR_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、或 $N(R_d)SO_2R_c$,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0196] 或其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_kR_l 、 OR_k 、 $C(O)R_k$ 、 $C(O)OR_k$ 、 $OC(O)R_k$ 、 $N(R_l)OR_k$ 、 $C(O)N(R_l)R_k$ 、 $N(R_l)C(O)R_k$ 、 $S(O)_pR_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_k)R_l$ 、或 $N(R_k)SO_2R_l$,其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0197] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_mR_n 、 OR_m 、 $C(O)R_m$ 、 $C(O)OR_m$ 、 $OC(O)R_m$ 、 $N(R_n)OR_m$ 、 $C(O)N(R_n)R_m$ 、 $N(R_n)C(O)R_m$ 、 $S(O)_qR_m$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_n)R_m$ 、或 $N(R_n)SO_2R_m$,其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0198] (13) R_1 是5元或6元杂芳基,所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$,

[0199] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0200] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、氰基、 NR_cR_d 、 OR_c 、或 $S(O)_qR_c$ (其中 q 是0、1或2),其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0201] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_kR_l 、 OR_k 、 $C(O)R_k$ 、 $C(O)OR_k$ 、 $OC(O)R_k$ 、 $N(R_l)OR_k$ 、 $C(O)N(R_l)R_k$ 、 $N(R_l)C(O)R_k$ 、 $S(O)_pR_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_k)R_l$ 、或 $N(R_k)SO_2R_l$,其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

(R₁) R_k、N (R₁) C (O) R_k、S (O)_pR_k (其中p是0、1或2)、SO₂N (R_k) R₁、或N (R_k) SO₂R₁, 其中R_k和R₁各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0202] (14) R₁是5元或6元杂芳基, 所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、OR_a、C (O) R_a、或S (O)_pR_a (其中p是0、1或2), 其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: OR_c, 其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基; 或

[0203] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环, 其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、NR_kR₁、OR_k、C (O) R_k、或S (O)_pR_k (其中p是0、1或2), 其中R_k和R₁各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0204] (15) R₁是5元或6元杂芳基, 所述5元或6元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、或OR_a, 其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: OR_c, 其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基; 或

[0205] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环, 其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_kR₁、或OR_k, 其中R_k和R₁各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0206] (16) R₁是包含1个、2个、3个或4个氮原子或1个或2个氮原子和一个氧原子的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、或OR_a, 其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: OR_c, 其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基; 或

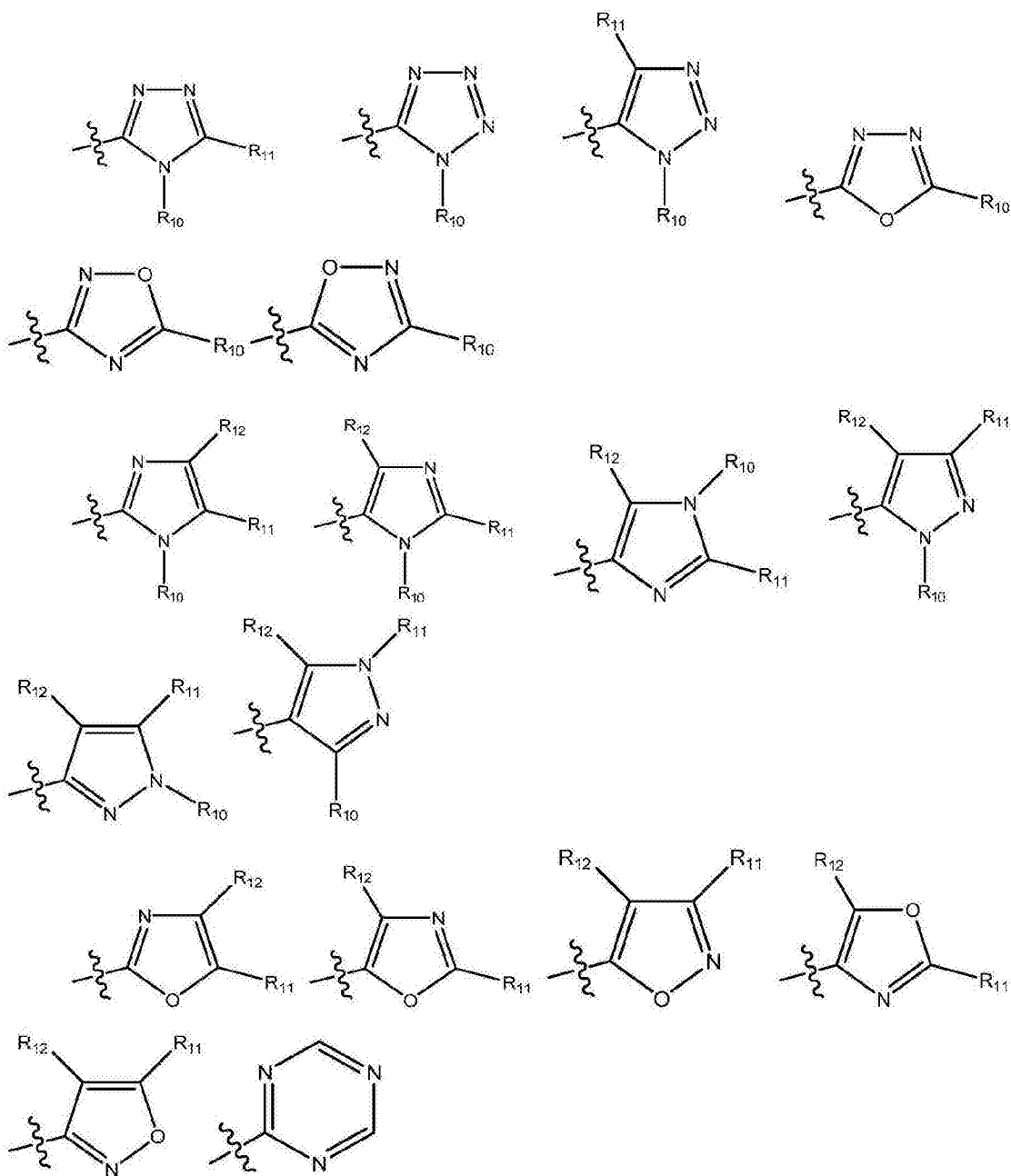
[0207] 其中5元或6元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环, 其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_kR₁、或OR_k, 其中R_k和R₁各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0208] (17) R₁是5元杂芳基, 所述5元杂芳基任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_aR_b、或OR_a, 其中R_a和R_b各自独立地选自H或(1-2C)烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: OR_c, 其中R_c和R_d各自独立地选自H或(1-2C)烷基; 或

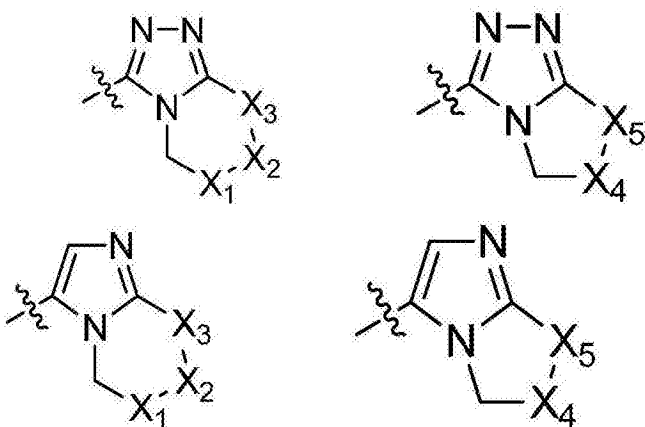
[0209] 其中5元杂芳基任选地被稠合至4元、5元、或6元杂环, 其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、(1-2C)烷基、NR_kR₁、或OR_k, 其中R_k和R₁各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0210] (18) R₁是下式的杂芳基:

[0211]



[0212]



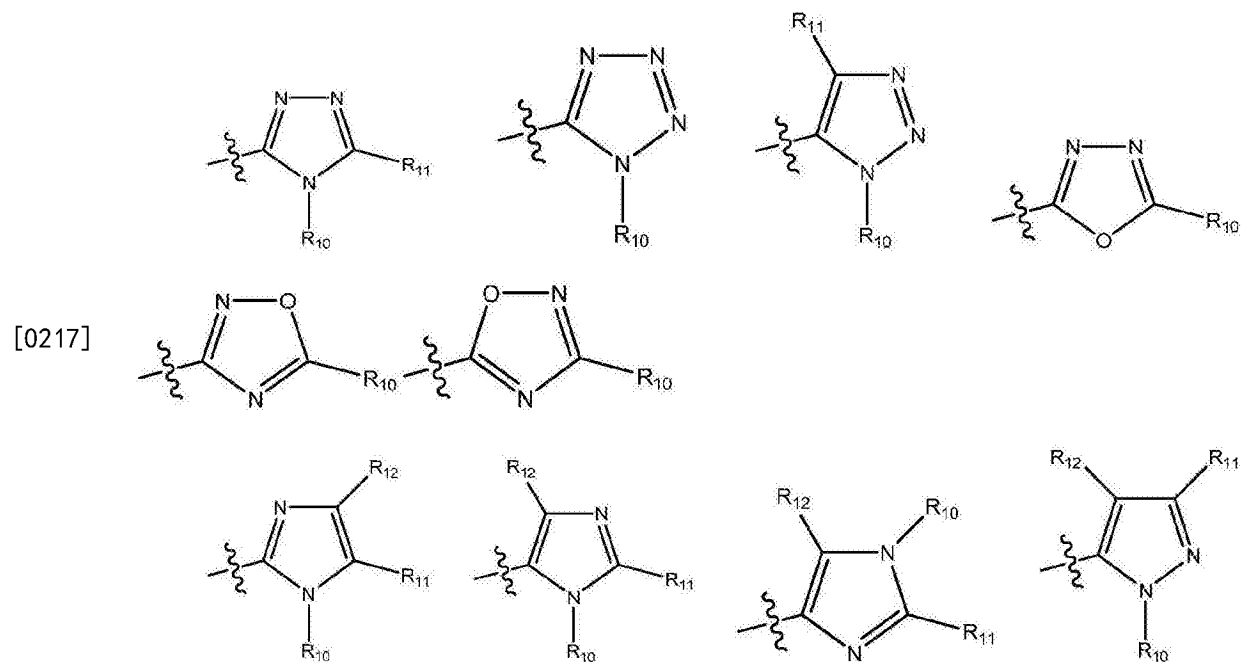
[0213] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自：氢、卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-2C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a ，其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基，

并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、氰基、 NR_cR_d 、 OR_c , 其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基;

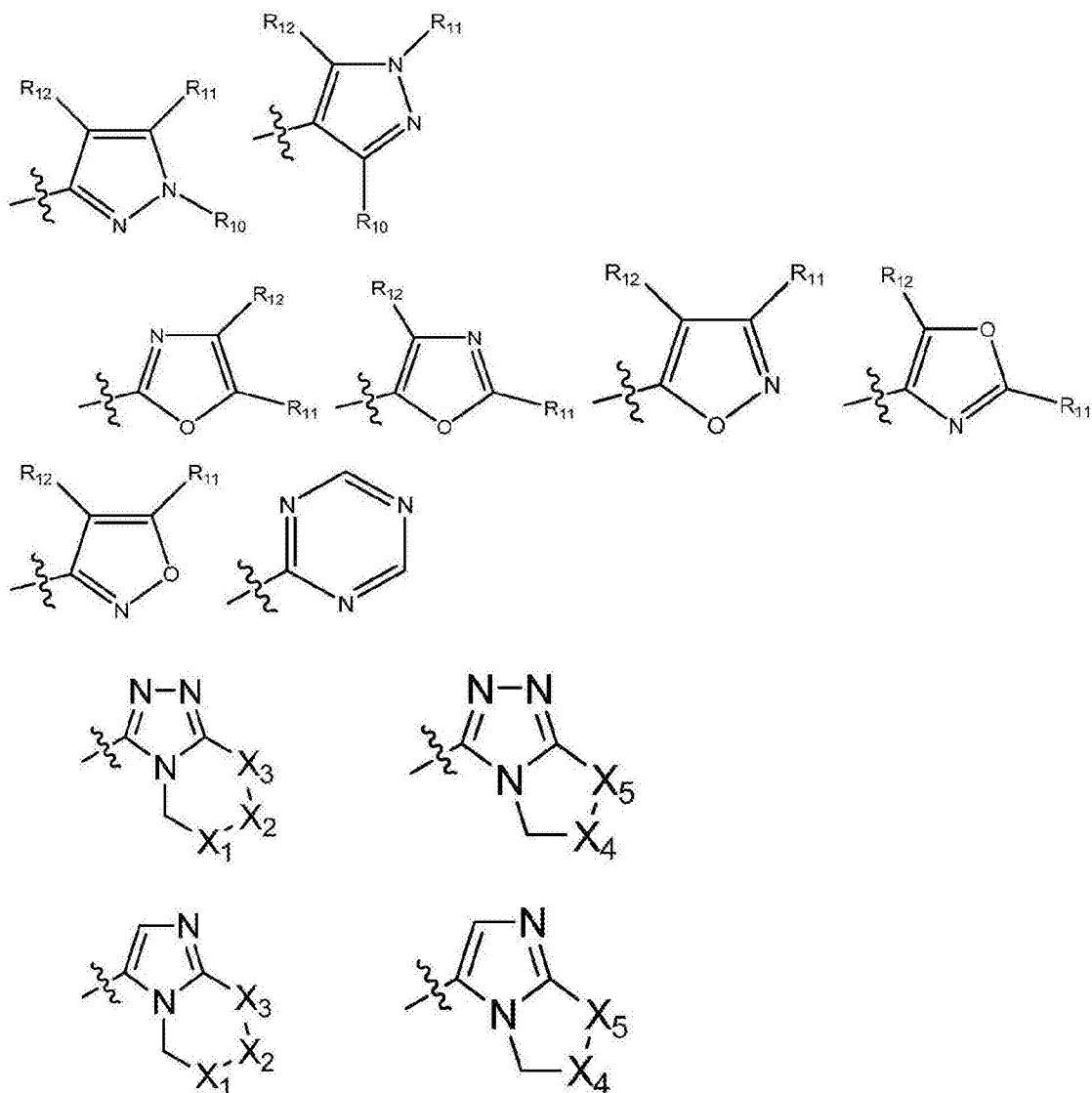
[0214] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个为O或 NR_{13} , 其中 R_{13} 是氢或(1-2C) 烷基, 所述(1-2C) 烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基以及(1-2C) 烷氧基;

[0215] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} , 其中 R_{14} 是氢或(1-2C) 烷基, 所述(1-2C) 烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、羟基以及(1-2C) 烷氧基;

[0216] (19) R_1 是下式的杂芳基:



[0218]



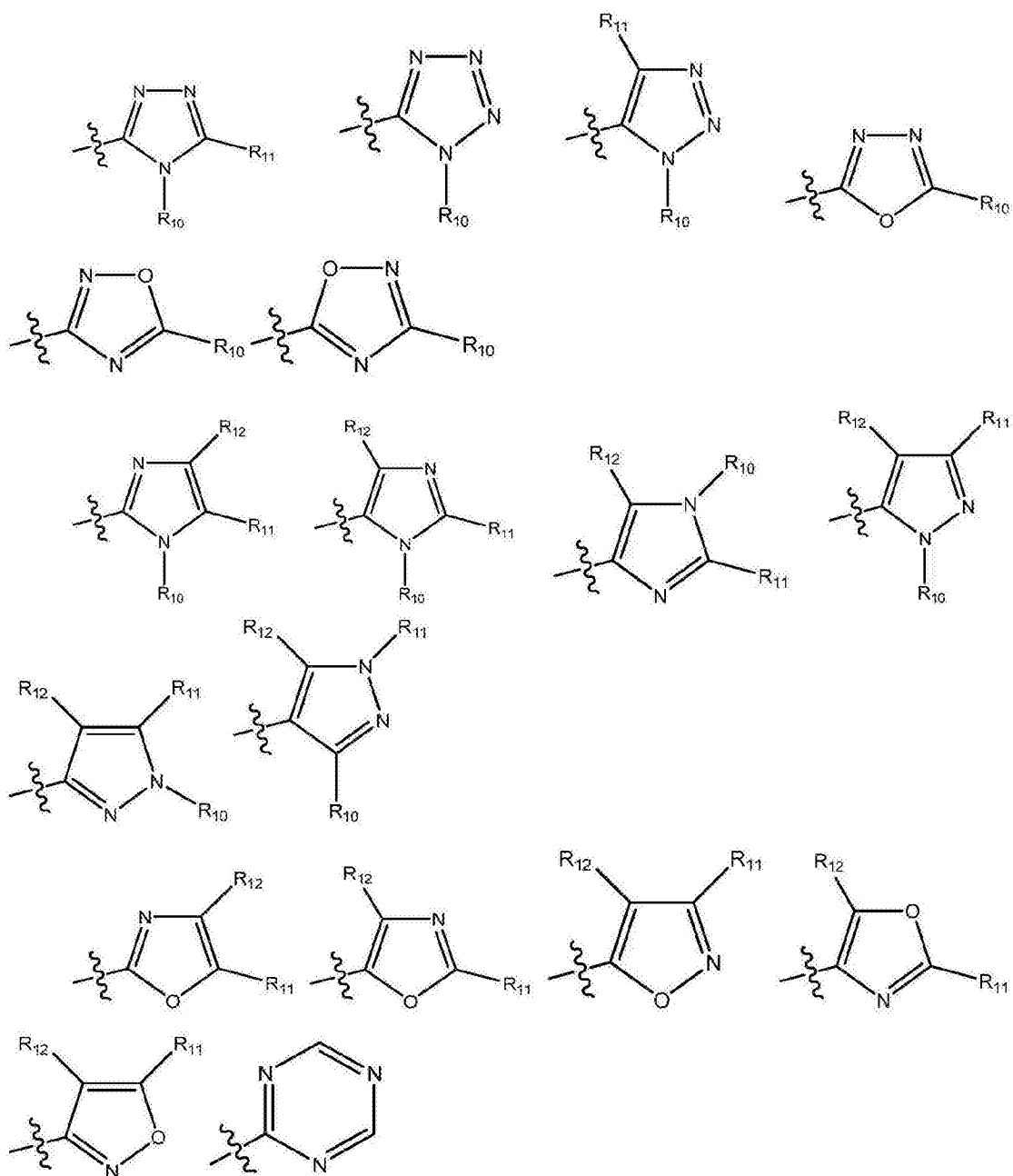
[0219] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、氰基或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;

[0220] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个为O或 NR_{13} ,其中 R_{13} 是氢或(1-2C)烷基;

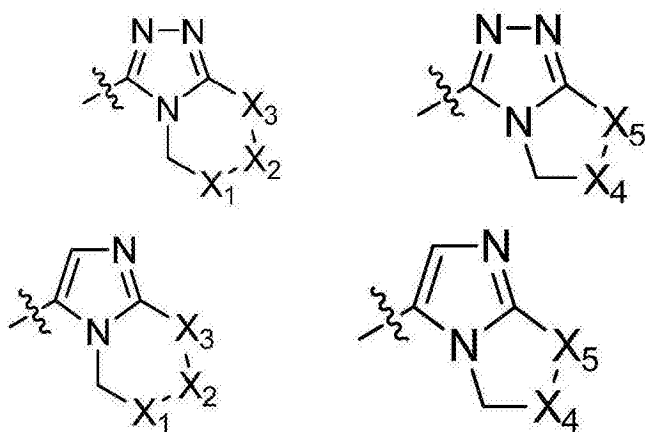
[0221] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} ,其中 R_{14} 是氢或(1-2C)烷基;

[0222] (20) R_1 是下式的杂芳基:

[0223]



[0224]

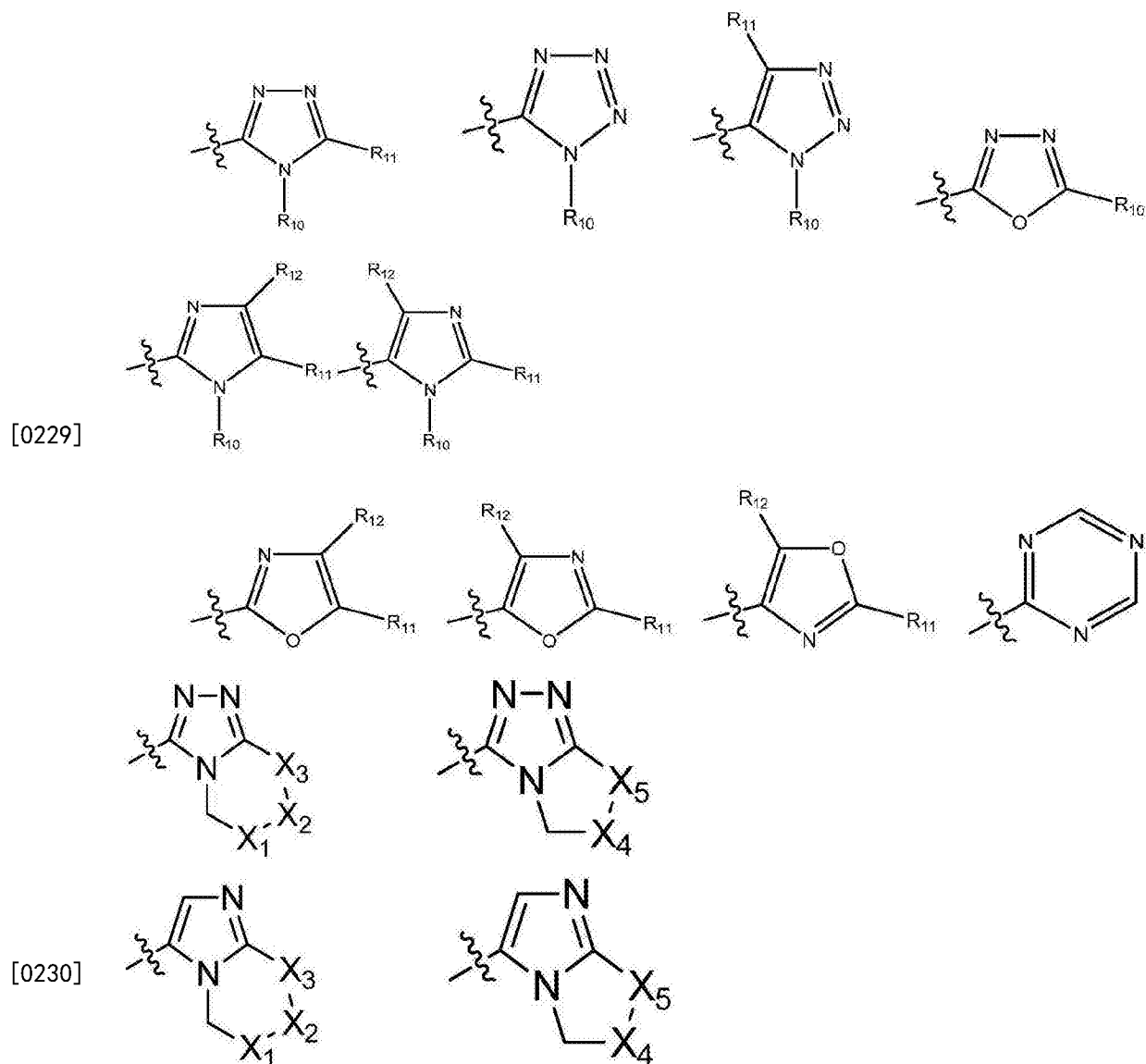
[0225] 其中 X_{10} 、 X_{11} 和 X_{12} 各自独立地选自氢、氰基或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地

被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷基;

[0226] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个是O或 NR_{13} ,其中 R_{13} 是氢或(1-2C)烷基;

[0227] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} ,其中 R_{14} 是氢或(1-2C)烷基;

[0228] (21) R_1 是下式的杂芳基:

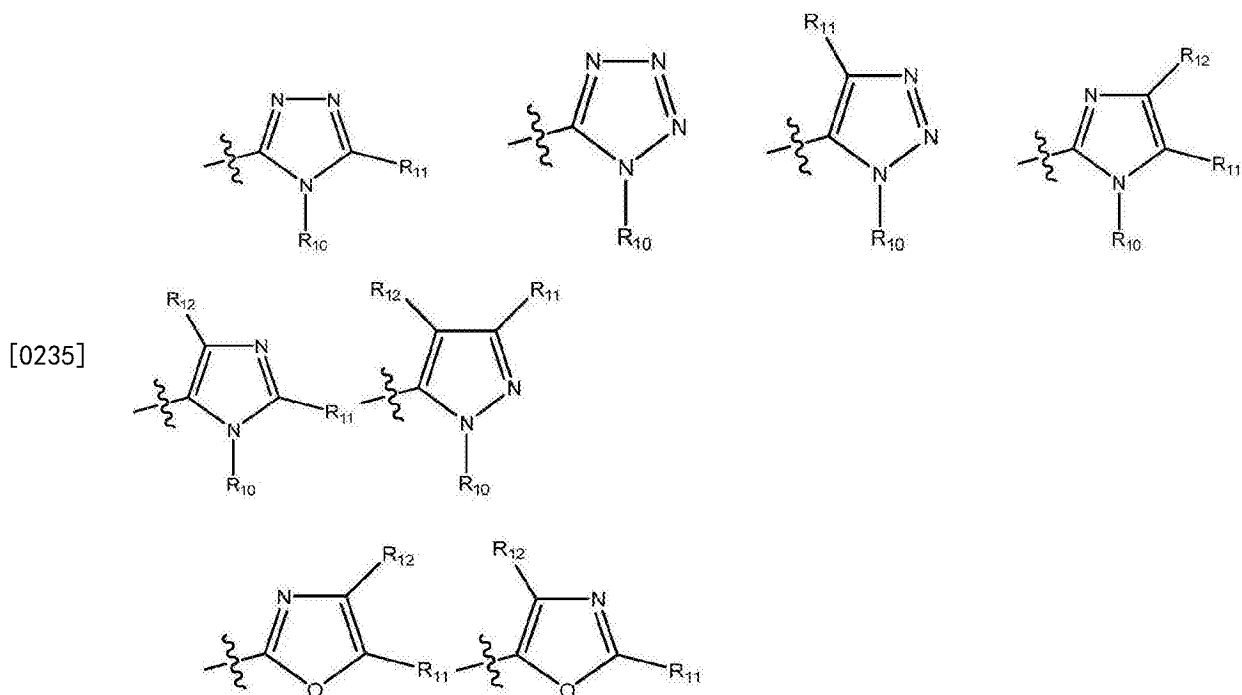


[0231] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷基;

[0232] 并且 X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个为O或 NR_{13} ,其中 R_{13} 是氢或(1-2C)烷基;

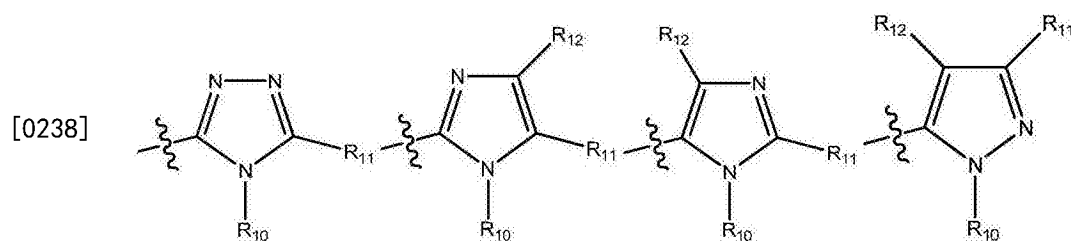
[0233] 并且 X_4 和 X_5 中的一个为O或 NR_{14} ,其中 R_{14} 是氢或(1-2C)烷基;

[0234] (22) R_1 是下式的杂芳基:



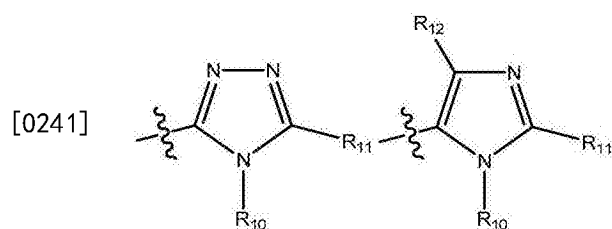
[0236] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;

[0237] (23) R_1 是下式的5元杂芳基:



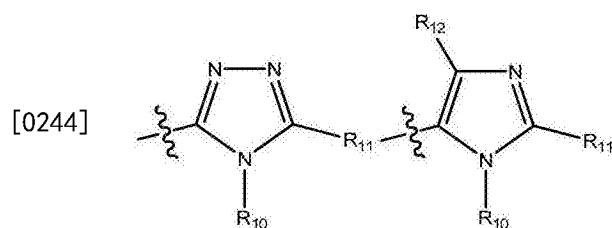
[0239] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;

[0240] (24) R_1 是下式的5元杂芳基:



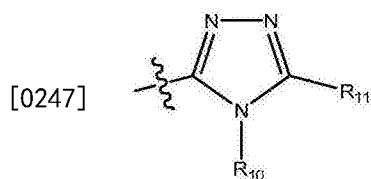
[0242] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基;

[0243] (25) R_1 是下式的5元杂芳基:



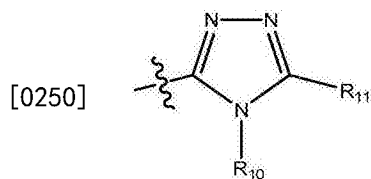
[0245] 其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0246] (26) R_1 是下式的5元杂芳基：



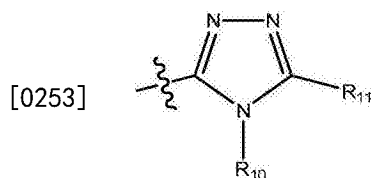
[0248] 其中 X_{10} 和 X_{11} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基,所述(1-2C)烷基任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基以及(1-2C)烷氧基；

[0249] (27) R_1 是下式的5元杂芳基：



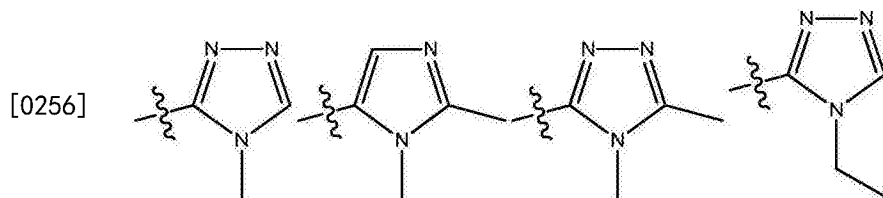
[0251] 其中 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；

[0252] (28) R_1 是下式的5元或6元杂芳基：



[0254] 其中 R_{10} 是甲基并且 R_{11} 是氢或甲基；

[0255] (29) R_1 是下式的5元杂芳基：



[0257] (30) R_1 是三唑环或咪唑环,所述三唑环或咪唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$ ，

[0258] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C)烷基,并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_qR_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、或 $N(R_d)SO_2R_c$,其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-4C)烷基；

[0259] 其中三唑环或咪唑环任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环,其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_kR_l 、 OR_k 、 $C(O)R_k$ 、 $C(O)OR_k$ 、 $OC(O)R_k$ 、 $N(R_l)OR_k$ 、 $C(O)N(R_l)R_k$ 、 $N(R_l)C(O)R_k$ 、 $S(O)_pR_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_k)R_l$ 、或 $N(R_k)SO_2R_l$,其中 R_k 和 R_l 各自独立地选自H或(1-4C)烷基，

[0260] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、 NR_mR_n 、 OR_m 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_m$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_m$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_m$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{OR}_m$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_n)\text{R}_m$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{C}(\text{O})\text{R}_m$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_m$ (其中 q 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_n)\text{R}_m$ 、或 $\text{N}(\text{R}_n)\text{SO}_2\text{R}_m$, 其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0261] (31) R_1 是三唑环或咪唑环, 所述三唑环或咪唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、或 $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$,

[0262] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、或 $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0263] (32) R_1 是三唑环或咪唑环, 所述三唑环或咪唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、或 $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0264] (33) R_1 是三唑环或咪唑环, 所述三唑环或咪唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、(1-4C) 烷基、 NR_aR_b 、 OR_a , 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基;

[0265] (34) R_1 是三唑环或咪唑环, 所述三唑环或咪唑环任选地被(1-2C) 烷基取代;

[0266] (35) R_1 是三唑环, 所述三唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、 $\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_b)\text{R}_a$ 、或 $\text{N}(\text{R}_b)\text{SO}_2\text{R}_a$,

[0267] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{OR}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$ 、或 $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0268] 其中三唑环或咪唑环任选地被稠合至4元、5元、6元或7元杂环, 其中稠环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_kR_1 、 OR_k 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_k$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{N}(\text{R}_1)\text{OR}_k$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{R}_k$ 、 $\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{O})\text{R}_k$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_k$ (其中 p 是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_k)\text{R}_1$ 、或 $\text{N}(\text{R}_k)\text{SO}_2\text{R}_1$, 其中 R_k 和 R_1 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基,

[0269] 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、4-7元杂环基、 NR_mR_n 、 OR_m 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_m$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_m$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_m$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{OR}_m$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_n)\text{R}_m$ 、 $\text{N}(\text{R}_n)\text{C}(\text{O})\text{R}_m$ 、 S

(O) qR_m (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_n)R_m$ 、或 $N(R_n)SO_2R_m$, 其中 R_m 和 R_n 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0270] (36) R_1 是三唑环, 所述三唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$,

[0271] 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C)烷基, 并且其中在取代基中存在的任何烷基部分任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、4-7元杂环基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $N(R_d)OR_c$ 、 $C(O)N(R_d)R_c$ 、 $N(R_d)C(O)R_c$ 、 $S(O)_qR_c$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_d)R_c$ 、或 $N(R_d)SO_2R_c$, 其中 R_c 和 R_d 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0272] (37) R_1 是三唑环, 所述任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $N(R_b)OR_a$ 、 $C(O)N(R_b)R_a$ 、 $N(R_b)C(O)R_a$ 、 $S(O)_pR_a$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_b)R_a$ 、或 $N(R_b)SO_2R_a$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0273] (38) R_1 是三唑环, 所述三唑环任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、(1-4C)烷基、 NR_aR_b 、 OR_a , 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自H或(1-2C)烷基;

[0274] (39) R_1 是三唑环, 所述三唑环任选地被(1-2C)烷基取代;

[0275] (40) R_2 选自氯、(1-2C)烷氧基或(1-2C)氟烷氧基;

[0276] (41) R_2 选自氯、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

[0277] (42) R_2 选自甲氧基、乙氧基、或二氟甲氧基;

[0278] (43) R_2 是甲氧基;

[0279] (44) R_2 是乙氧基;

[0280] (45) R_2 是二氟甲氧基;

[0281] (46) :

[0282] (i) R_3 选自氢或(1-2C)烷基并且 R_4 选自(1-6C)烷基、(3-9C)环烷基、(3-9C)环烷基-(1-2C)烷基、芳基、芳基-(1-2C)烷基、杂环基、杂环基-(1-2C)烷基、杂芳基、杂芳基-(1-2C)烷基, 并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代: 羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、(1-4C)烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $C(O)R_o$ 、 $C(O)OR_p$ 、 $OC(O)R_o$ 、 $N(R_p)OR_o$ 、 $C(O)N(R_p)R_o$ 、 $N(R_p)C(O)R_o$ 、 $S(O)_pR_o$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_p)R_o$ 、或 $N(R_p)SO_2R_o$ 或(3-6C)环烷基、(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基, 其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基或(3-6C)环烷基-(1-2C)烷基; 或

[0283] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得, 连同它们被附接至的氮原子一起, 它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,

[0284] 其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯环以形成双环杂环体系, 或

[0285] 通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0286] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个

取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{N}(\text{R}_j)\text{OR}_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_j)\text{R}_i$ 、 $\text{N}(\text{R}_j)\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_i$ (其中q是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_j)\text{R}_i$ 、或 $\text{N}(\text{R}_j)\text{SO}_2\text{R}_i$, 其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0287] (47):

[0288] (i) R_3 选自氢或甲基并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基, 并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: 羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、(1-4C) 烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_o$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_o$ 、 $\text{N}(\text{R}_p)\text{OR}_o$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_p)\text{R}_o$ 、 $\text{N}(\text{R}_p)\text{C}(\text{O})\text{R}_o$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_o$ (其中p是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_p)\text{R}_o$ 、 $\text{N}(\text{R}_p)\text{SO}_2\text{R}_o$ 或(3-6C) 环烷基, 其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基; 或

[0289] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得, 连同它们被附接至的氮原子一起, 它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,

[0290] 其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环以形成双环杂环体系, 或

[0291] 通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0292] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_i$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{N}(\text{R}_j)\text{OR}_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_j)\text{R}_i$ 、 $\text{N}(\text{R}_j)\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_i$ (其中q是0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_j)\text{R}_i$ 、或 $\text{N}(\text{R}_j)\text{SO}_2\text{R}_i$, 其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0293] (48):

[0294] (i) R_3 选自氢或甲基并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基, 并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: 羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、(1-4C) 烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_o$ (其中p是0、1或2)、或(3-6C) 环烷基, 其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基; 或

[0295] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得, 连同它们被附接至的氮原子一起, 它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,

[0296] 其中所述环任选地被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环以形成双环杂环体系, 或

[0297] 通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0298] 并且其中所述杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代: 卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_i$ (其中q是0、1或2), 其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0299] (49):

[0300] (i) R_3 选自氢并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基, 并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代: 羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、(1-4C) 烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_o$ (其中p是0、1或2)、或(3-6C) 环烷基, 其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C) 烷

基、(3-6C) 环烷基或 (3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基;或

[0301] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、或6元杂环,

[0302] 其中所述环通过螺碳原子任选地被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0303] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2),其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0304] (50):

[0305] (i) R_3 选自氢并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基,并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、(1-4C) 烷基、 NR_oR_p 或 OR_o ,其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;或

[0306] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、或6元杂环,

[0307] 其中所述环通过螺碳原子任选地被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0308] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2),其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基;

[0309] (51):

[0310] (i) R_3 选自氢并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基,并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基、(1-4C) 烷基或 OR_o ,其中 R_o 选自H或(1-2C) 烷基;或

[0311] (ii) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、或6元杂环,

[0312] 其中所述环通过螺碳原子任选地被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0313] 并且其中杂环、双环体系或螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、三氟甲基、氰基、(1-4C) 烷基、 NR_iR_j 、 OR_i ,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-2C) 烷基;

[0314] (52) R_3 选自氢或(1-3C) 烷基并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-9C) 环烷基、(3-9C) 环烷基-(1-4C) 烷基、芳基、芳基-(1-4C) 烷基、杂环基、杂环基-(1-4C) 烷基、杂芳基、杂芳基-(1-4C) 烷基,并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或多个取代基取代:羟基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、(1-4C) 烷基、 NR_oR_p 、 OR_o 、 $C(O)R_o$ 、 $C(O)OR_p$ 、 $OC(O)R_o$ 、 $N(R_p)OR_o$ 、 $C(O)N(R_p)R_o$ 、 $N(R_p)C(O)R_o$ 、 $S(O)_pR_o$ (其中 p 是0、1或2)、 $SO_2N(R_p)R_o$ 、或 $N(R_p)SO_2R_o$ 或(3-6C) 环烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C) 烷基,其中 R_o 和 R_p 各自独立地选自H或(1-4C) 烷基、(3-6C) 环烷基或(3-6C) 环烷基-(1-4C) 烷基;

[0315] (53) R_3 选自氢并且 R_4 选自(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基-(1-2C) 烷基、4元、5元或6元

杂环基、4元、5元或6元杂环基-(1-2C)烷基,并且其中 R_4 任选地还被选自以下的一个或更多个取代基取代:羟基、(1-4C)烷基或 OR_o ,其中 R_o 选自H或(1-2C)烷基;

[0316] (54) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环;并且其中杂环任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $C(O)OR_i$ 、 $OC(O)R_i$ 、 $N(R_j)OR_i$ 、 $C(O)N(R_j)R_i$ 、 $N(R_j)C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_j)R_i$ 、或 $N(R_j)SO_2R_i$,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0317] (55) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,其中所述环被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯基环以形成双环杂环体系;并且其中双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $C(O)OR_i$ 、 $OC(O)R_i$ 、 $N(R_j)OR_i$ 、 $C(O)N(R_j)R_i$ 、 $N(R_j)C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_j)R_i$ 、或 $N(R_j)SO_2R_i$,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0318] (56) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,其中所述环被稠合至另外的3元、4元、5元或6元环碳环或杂环、5元或6元杂芳基环或苯基环以形成双环杂环体系;并且其中双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $C(O)OR_i$ 、 $OC(O)R_i$ 、 $N(R_j)OR_i$ 、 $C(O)N(R_j)R_i$ 、 $N(R_j)C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_j)R_i$ 、或 $N(R_j)SO_2R_i$,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0319] (57) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,其中所述环通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0320] 并且其中螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基、硝基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i 、 $C(O)R_i$ 、 $C(O)OR_i$ 、 $OC(O)R_i$ 、 $N(R_j)OR_i$ 、 $C(O)N(R_j)R_i$ 、 $N(R_j)C(O)R_i$ 、 $S(O)_qR_i$ (其中 q 是0、1或2)、 $SO_2N(R_j)R_i$ 、或 $N(R_j)SO_2R_i$,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-4C)烷基;

[0321] (58) R_3 和 R_4 被连接使得,连同它们被附接至的氮原子一起,它们形成氮连接的4元、5元、6元或7元杂环,其中所述环通过螺碳原子被连接至另外的4元、5元或6元环碳环或杂环以形成螺双环体系;

[0322] 并且其中螺双环体系任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代:卤素、三氟甲基、氰基、(1-4C)烷基、 NR_iR_j 、 OR_i ,其中 R_i 和 R_j 各自独立地选自H或(1-2C)烷基。

[0323] 合适地, R_1 如在上文段落(1)至(39)中任一个中所定义。在实施方案中, R_1 如在上文段落(12)至(39)中任一个中所定义。在特定的实施方案中, R_1 如在上文段落(20)至(39)中任一个中所定义。

[0324] 合适地, R_2 如在上文段落(40)至(45)中任一个中所定义。在实施方案中, R_2 如在上文段落(42)中所定义。在特定的实施方案中, R_1 如在上文(44)中所定义。

[0325] 合适地, R_3 和 R_4 如在上文段落(46)至(58)中任一个中所定义。在实施方案中, R_3 和

R₄如在上文段落 (49) 中所定义。

[0326] 在实施方案中, R₁是任选地被取代的如上文定义的三唑或咪唑。

[0327] 在本发明的化合物的特定的组中:

[0328] R₁如在上文段落 (1) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0329] R₂如在上文段落 (40) 至 (45) 中任一个中所定义;并且

[0330] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0331] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0332] R₁如在上文段落 (12) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0333] R₁如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0334] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0335] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0336] R₁如在上文段落 (20) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0337] R₁如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0338] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0339] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0340] R₁如在上文段落 (22) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0341] R₂如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0342] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0343] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0344] R₁如在上文段落 (25) 中所定义;

[0345] R₂如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0346] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0347] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0348] R₁如在上文段落 (26) 中所定义;

[0349] R₂如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0350] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0351] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0352] R₁如在上文段落 (27) 中所定义;

[0353] R₂如在上文段落 (42) 中所定义;并且

[0354] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0355] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0356] R₁如在上文段落 (12) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0357] R₂如在上文段落 (43) 中所定义;并且

[0358] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0359] 在本发明的化合物的另外的组中:

[0360] R₁如在上文段落 (12) 至 (39) 中任一个中所定义;

[0361] R₂如在上文段落 (44) 中所定义;并且

[0362] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。

[0363] 在本发明的化合物的另外的组中:

- [0364] R₁如在上文段落(21)至(39)中任一个中所定义；
- [0365] R₂如在上文段落(43)中所定义；并且
- [0366] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。
- [0367] 在本发明的化合物的另外的组中：
- [0368] R₁如在上文段落(21)至(39)中任一个中所定义；
- [0369] R₂如在上文段落(44)中所定义；并且
- [0370] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。
- [0371] 在本发明的化合物的另外的组中：
- [0372] R₁如在上文段落(25)中所定义；
- [0373] R₂如在上文段落(43)中所定义；并且
- [0374] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。
- [0375] 在本发明的化合物的另外的组中：
- [0376] R₁如在上文段落(25)中所定义；
- [0377] R₂如在上文段落(44)中所定义；并且
- [0378] R₃和R₄各自具有在本文中陈述的定义中的任何一个。
- [0379] 本发明的特定的化合物包括在本申请中示例的化合物中的任何一种或其药学上可接受的盐或溶剂化物，并且特别地包括以下中的任何一种：
- [0380] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；
- [0381] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；
- [0382] 1-(((2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇；
- [0383] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈；
- [0384] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；
- [0385] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈；
- [0386] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇；
- [0387] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；
- [0388] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺；
- [0389] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺；
- [0390] 1-(((2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丙醇；

[0391] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0392] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0393] 1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈;

[0394] 1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0395] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0396] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0397] 8-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0398] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0399] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0400] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-甲基吗啉代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0401] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0402] 8-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0403] 8-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0404] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-醇;

[0405] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0406] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇;

[0407] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0408] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-甲腈;

[0409] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0410] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-

d]嘧啶-2,8-二胺;

[0411] N2-(2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0412] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0413] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0414] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-甲腈;

[0415] 8-(2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0416] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0417] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0418] (R)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0419] (S)-N8-(3,3-二甲基丁-2-基)-N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0420] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-((1-甲氧基环丁基)甲基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0421] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基氮杂环丁-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0422] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(氧杂环丁-3-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0423] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0424] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0425] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-乙基氮杂环丁-3-醇;

[0426] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0427] 8-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0428] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0429] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

- [0430] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-乙基哌啶-4-甲腈;
- [0431] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(2-(3-甲基四氢呋喃-3-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0432] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0433] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(戊-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0434] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0435] 8-(3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0436] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0437] 8-(3-乙氧基-3-乙基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0438] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0439] 8-(3-乙氧基-3-异丙基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0440] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-乙基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0441] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-异丙基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0442] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2,2,3-三甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0443] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0444] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-2,2,3-三甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0445] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0446] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0447] 8-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0448] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0449] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((4-甲基四

氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0450] 4-乙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 哌啶-4-甲腈;

[0451] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(2-(3-甲基四氢呋喃-3-基) 乙基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0452] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0453] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(戊-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0454] N2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基-N8-(四氢呋喃-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0455] 8-(3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0456] 8-(3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0457] 8-(3-乙氧基-3-乙基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0458] 8-(3-异丙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0459] 8-(3-乙氧基-3-异丙基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0460] 3-乙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0461] 3-异丙基-1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0462] 1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -2,2,3-三甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0463] 8-(3-甲氧基-2,2-二甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0464] 8-(3-甲氧基-2,2,3-三甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0465] 1-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0466] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0467] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基) 氨基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) -4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0468] 8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基) -N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基) -6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

- [0469] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0470] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0471] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0472] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0473] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0474] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0475] N2-(2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0476] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0477] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0478] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0479] 1-(2-((2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;
- [0480] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0481] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0482] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0483] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0484] 1-(2-((2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0485] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0486] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0487] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0488] N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧

杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0489] N2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0490] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0491] 1-(2-((4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0492] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0493] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0494] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0495] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0496] 1-(2-((4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0497] N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0498] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0499] N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0500] N-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0501] N2-(4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0502] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0503] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0504] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0505] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0506] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0507] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

- [0508] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0509] N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0510] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0511] N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0512] N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0513] N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0514] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0515] 1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;
- [0516] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0517] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0518] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0519] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0520] 1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0521] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0522] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0523] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0524] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0525] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0526] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0527] 1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡

啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0528] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0529] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0530] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0531] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0532] 1-(2-((4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0533] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0534] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0535] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0536] N-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0537] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0538] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0539] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0540] 8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0541] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0542] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0543] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0544] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0545] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0546] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

- [0547] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0548] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0549] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0550] 1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;
- [0551] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0552] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0553] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0554] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0555] 1-(2-((4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0556] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0557] N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0558] N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0559] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0560] 1-(2-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;
- [0561] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0562] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0563] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0564] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0565] 1-(2-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0566] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢

呋喃-3-基) 甲基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0567] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0568] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0569] N-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0570] N2-(4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0571] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0572] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0573] 8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0574] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0575] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0576] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0577] 1-(2-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0578] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0579] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0580] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0581] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0582] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0583] 1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0584] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0585] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

- [0586] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0587] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0588] 1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0589] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0590] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0591] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0592] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0593] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0594] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0595] 1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;
- [0596] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0597] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0598] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0599] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0600] 1-(2-((4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;
- [0601] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0602] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0603] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;
- [0604] N-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;
- [0605] N2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-

d]嘧啶-2,8-二胺;

[0606] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0607] 1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0608] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0609] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0610] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0611] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0612] 1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0613] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0614] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0615] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0616] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0617] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0618] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0619] 1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈;

[0620] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0621] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0622] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0623] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0624] 1-(2-((4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0625] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0626] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0627] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0628] N-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺;

[0629] N2-(4-(2,5-二甲基噁唑-4-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺;

[0630] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0631] 组成本发明的化合物的各种官能团和取代基典型地被选择,使得化合物的分子量不超过1000。更通常地,化合物的分子量将小于750,例如小于700、或小于650、或小于600、或小于550。更优选地,分子量小于525并且例如是500或更小。

[0632] 任何本发明的化合物的合适的或优选的特征还可以是任何其他的其他方面的合适的特征。

[0633] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够地碱性的本发明的化合物的酸加成盐(acid-addition salt),例如,与例如无机酸或有机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸)的酸加成盐。此外,足够地酸性的本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐、碱土金属盐例如钙盐或镁盐、铵盐或与提供生理学上可接受的阳离子的有机碱的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺的盐)。

[0634] 将具有相同的分子式但在性质或其原子的结合顺序或其原子在空间中的排列上不同的化合物称为“异构体”。将在其原子在空间中的排列上不同的异构体称为“立体异构体”。将不是彼此的镜像的立体异构体称为“非对映异构体”并且将是彼此的不可重叠的镜像的那些称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心(例如化合物被结合至四种不同的基团)时,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型被表征并且通过Cahn和Prelog的R和S顺序规则,或通过其中分子使偏振光的平面旋转并且被指定为右旋的或左旋的(即,分别为(+)或(-)异构体)的方式被描述。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0635] 本发明的化合物可以具有一个或更多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物而产生。除非另外指示,否则在本说明书和权利要求书中的特定的化合物的描述或命名意图包括单独的对映异构体及其混合物(外消旋的或以其他方式的)两者。用于确定立体化学以及分离立体异构体的方法在本领域中是熟知的(见在“Advanced Organic Chemistry”,第四版J.March,John Wiley and Sons,New York,2001的第四章中的讨论),例如通过从光学活性的起始材料合成或通过拆分外消旋的形式。本发明的化合物中的某些可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应理解,本发明涵盖具有Mps1激酶抑制活性的所有的光学异构体、非对映异构体和几何异构体以及其混合

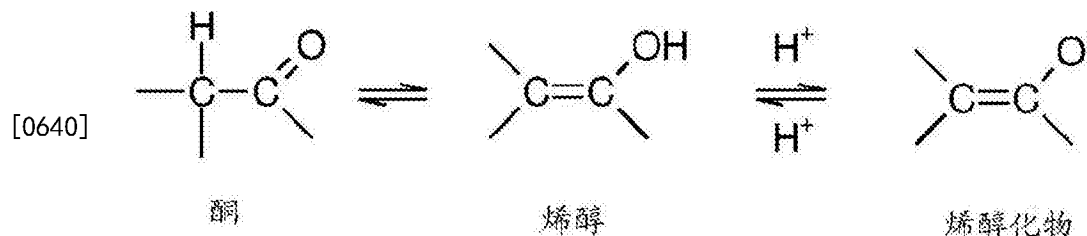
物。

[0636] 本发明还涵盖包含一个或更多个同位素取代的如本文定义的本发明的化合物。例如, H可以呈任何同位素的形式, 包括¹H、²H(D)、以及³H(T); C可以呈任何同位素的形式, 包括¹²C、¹³C、以及¹⁴C; 并且O可以呈任何同位素的形式, 包括¹⁶O和¹⁸O; 以及类似的。

[0637] 还应理解, 某些本发明的化合物可以以被溶剂化的以及未被溶剂化的形式例如比如被水合的形式存在。应理解, 本发明涵盖具有Mps1激酶抑制活性的所有这样的被溶剂化的形式。

[0638] 还应理解, 某些本发明的化合物可以呈现多晶型, 并且本发明涵盖具有Mps1激酶抑制活性的所有这样的形式。

[0639] 本发明的化合物可以以大量不同的互变异构形式存在并且提到的本发明的化合物包括所有这样的形式。为避免疑义, 在化合物可以以若干互变异构形式中的一种存在并且仅一种被特别地描述或示出时, 然而所有其他互变异构形式被本发明的化合物包括。互变异构形式的实例包括酮、烯醇、和烯醇化物形式, 如在例如以下的互变异构对中: 酮/烯醇 (在下文中说明的)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、和硝基/酸式硝基。



[0641] 包含胺官能的本发明的化合物还可以形成N-氧化物。本文提到的包含胺官能的式I的化合物还包括N-氧化物。在化合物包含若干胺官能时, 一个或多于一个氮原子可以被氧化以形成N-氧化物。N-氧化物的特定的实例是叔胺或包含氮的杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用诸如过氧化氢或过酸 (例如过氧羧酸) 的氧化剂处理对应的胺来形成, 见例如Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第四版, Wiley Interscience, 页。更特别地, N-氧化物可以通过L.W.Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) 的程序来制备, 其中使胺化合物与间氯过氧苯甲酸 (MCPBA) 反应, 例如在诸如二氯甲烷的惰性溶剂中。

[0642] 本发明的化合物可以以在人类或动物身体内被分解以释放本发明的化合物的前体药物的形式被施用。前体药物可以被用于改变本发明的化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物包含修改性质的基团可以被附接到的合适的基团或取代基时, 前体药物可以被形成。前体药物的实例包括可以在本发明的化合物中的羧基或羟基处形成的体内可裂解的酯衍生物和可以在本发明的化合物中的羧基或氨基处形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0643] 因此, 本发明包括当通过有机合成被使得是可用的时以及当在人类或动物身体内通过裂解其前体药物的方式被使得是可用的时的如上文定义的那些式I的化合物。因此, 本发明包括通过有机合成手段产生的那些式I的化合物以及还包括在人类或动物身体中通过前体化合物的代谢的方式产生的此类化合物, 即式I的化合物可以是合成地产生的化合物或代谢地产生的化合物。

[0644] 式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是基于合理的医学判断为适于向

人类或动物身体施用而没有不合意的药理学活性且没有异常毒性的前体药物。

[0645] 前体药物的多种形式已经被描述,例如在以下的文献中:-

[0646] a) Methods in Enzymology, 卷42, 第309页-396页, 由K.Widder等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0647] b) Design of Pro-drugs, 由H.Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985);

[0648] c) A Textbook of Drug Design and Development, 由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑, 第5章“Design and Application of Pro-drugs”, H.Bundgaard, 第113页-第191页 (1991);

[0649] d) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0650] e) H.Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0651] f) N.Kakeya等人, Chem.Pharm.Bull., 32, 692 (1984);

[0652] g) T.Higuchi和V.Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S.Symposium Series, 卷14; 以及

[0653] h) E.Roche (编辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

[0654] 具有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酯。包含羧基的式I的化合物的体内可裂解的酯是例如在人类或动物身体中被裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。用于羧基的合适的药学上可接受的酯包括C₁₋₆烷基酯例如甲基、乙基以及叔丁基; C₁₋₆烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯; C₁₋₆烷酰基氧基甲基酯例如新戊酰氧基甲基酯、3-酞基酯; C₃₋₈环烷基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯例如环戊基羰基氧基甲基酯和1-环己基羰基氧基乙基酯; 2-氧代-1, 3-间二氧杂环戊烯基甲基酯例如5-甲基-2-氧代-1, 3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基酯; 以及C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯例如甲氧基羰基氧基甲基酯和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

[0655] 具有羟基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酯或醚。包含羟基的式I的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人类或动物身体中被裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。对于羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯例如磷酸酯 (包括氨基磷酸环状酯 (phosphoramidic cyclic ester))。对于羟基的另外的合适的药学上可接受的酯形成基团包括C₁₋₁₀烷酰基 (例如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基以及被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基)、C₁₋₁₀烷氧基羰基 (例如乙氧基羰基)、N, N- (C₁₋₆)₂氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基以及2-羧基乙酰基。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N, N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基以及4- (C₁₋₄烷基) 哌嗪-1-基甲基。对于羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括α-酰氧基烷基例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0656] 具有羧基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酰胺, 例如与以下形成的酰胺: 胺例如氨; C₁₋₄烷基胺例如甲胺; (C₁₋₄烷基)₂胺例如二甲胺、N-乙基-N-甲基胺或二乙胺; C₁₋₄烷氧基-C₂₋₄烷基胺例如2-甲氧基乙胺; 苯基-C₁₋₄烷基胺例如苄胺; 以及氨基酸例如甘氨酸或其酯。

[0657] 具有氨基的式I的化合物的合适的药学上可接受的前体药物是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与以下形成的酰胺: C₁₋₁₀

烷酰基例如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基以及被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基。在苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基以及4-(C₁₋₄烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0658] 式I的化合物的体内作用可以部分地通过在施用式I的化合物之后,在人类或动物体内形成的一种或更多种代谢物来发挥。如上文所陈述,式I的化合物的体内作用还可以通过前体化合物(前体药物)的代谢的方式来发挥。

[0659] 还应当理解的是,式I的化合物还可以共价地被连接(在任何合适的位置处)至其他的基团,例如比如增溶的部分(例如PEG聚合物)、使其能够被结合至固体支撑体的部分(例如比如包含生物素的部分)、以及靶向配体(例如抗体或抗体片段)。

[0660] 合成

[0661] 在下文描述的合成方法的描述中以及在被用于制备起始材料的参考的合成方法中,应理解,所有的提出的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序(workup procedure))可以被本领域的技术人员选择。

[0662] 有机合成领域的技术人员理解的是,在分子的各个部分上存在的官能性必须与被利用的试剂和反应条件是相容的。

[0663] 必需的起始材料可以通过有机化学的标准程序来获得。这样的起始物料的制备结合以下的代表性的工艺变体并且在伴随的实施例内被描述。可选择地,必需的起始物料通过在有机化学工作者的普通技术内的与被说明的那些类似的程序是可获得的。

[0664] 将理解的是,在下文定义的工艺中合成本发明的化合物期间、或在合成某些起始材料期间,保护某些取代基以防止其非期望的反应可以是合意的。熟练的化学工作者将理解何时需要此类保护、以及可以如何将此类保护基放置在适当的位置并且稍后除去。

[0665] 对于保护基的实例,见关于该主题的多种一般教科书中的一种,例如,Theodora Green的'Protective Groups in Organic Synthesis'(出版商:John Wiley&Sons)。保护基可以通过在文献中描述的或对熟练的化学工作者已知的如适于除去讨论中的保护基的任何便利的方法被除去,此类方法被选择以便实现在最小干扰在分子中别处的基团的情况下除去保护基。

[0666] 因此,如果反应物包含例如诸如氨基、羧基或羟基的基团,则在本文提及的反应的某些中保护该基团可以是合意的。

[0667] 通过实例的方式,用于氨基或烷基氨基的合适的保护基是例如酰基,例如:烷酰基,例如乙酰基;烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基;芳基甲氧基羰基,例如苄基氧基羰基;或芳酰基,例如苯甲酰基。用于上文的保护基的脱保护条件必然地随保护基的选择而变化。因此,例如,诸如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基的酰基可以通过例如用诸如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂或氢氧化钠的合适的碱水解被除去。可选择地,诸如叔丁氧基羰基的酰基可以例如通过用诸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸的合适的酸处理被除去,并且诸如苄氧基羰基的芳基甲氧基羰基可以例如通过在催化剂(例如碳载钯)上氢化或通过用诸如BF₃·OEt₂的路易斯酸处理被除去。用于伯氨基的合适的可选择的保护基是例如可以通过用例如二甲基氨基丙胺的烷基胺处理、或用肼处理来除去的邻苯二甲酰基。

[0668] 用于羟基的合适的保护基是例如酰基,例如烷酰基例如乙酰基、芳酰基例如苯甲酰基;或芳基甲基,例如苄基。用于上文的保护基的脱保护条件将必然地随保护基的选择而

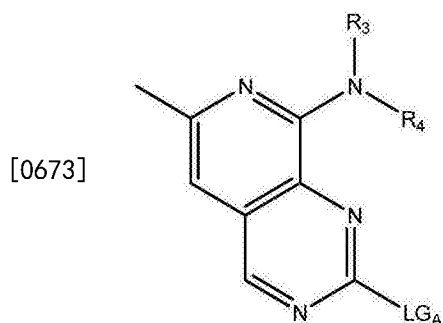
变化。因此,例如,诸如烷酰基或芳酰基的酰基可以例如通过用诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠)或氨的合适的碱水解被除去。可选择地,诸如苄基的芳基甲基可以例如通过在催化剂(比如碳载钯)上氢化被除去。

[0669] 用于羧基的合适的保护基是例如酯化基团,例如可以例如通过用诸如氢氧化钠的碱水解来除去的甲基或乙基、或例如可以例如通过用例如有机酸(比如三氟乙酸)的酸处理来除去的叔丁基、或例如可以例如通过在催化剂(比如碳载钯)上氢化来除去的苄基。

[0670] 树脂也可以被用作保护基。

[0671] 在特定的方面中,本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,该方法包括:

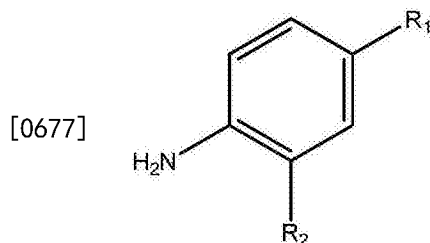
[0672] a) 使式A的化合物:



[0674] 式A

[0675] 其中R₃和R₄各自具有如上文定义的含义中的任何一个,并且LG_A是合适的离去基团;

[0676] 与式B的化合物反应:



[0678] 式B

[0679] 其中R₁和R₂如本文所定义;以及

[0680] b) 任选地,此后,并且如有必要:

[0681] i) 除去存在的任何保护基;

[0682] ii) 将式I的化合物转化成另一种式I的化合物;和/或

[0683] iii) 形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0684] LG_A可以是任何合适的离去基团。合适地, LG_A是卤素或任何其他的合适的离去基团(例如三氟甲基磺酸酯等等)。合适地, LG_A可以是氯、溴或三氟甲基磺酸酯。

[0685] 合适地,在化合物A和化合物B之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域的技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括DMA、1,4-二氧六环、甲苯、DMF、tBuOH、THF和H₂O。

[0686] 本领域技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以便于此反应。合适地,反应

在无水条件中并且在惰性气氛,例如氩气或氮气的存在下被进行。反应还可以在比如例如在80℃至160℃或更合适地100℃至160℃(取决于被利用的溶剂)的范围内的升高的温度下进行,持续例如2小时至7天的合适的时间段,或更合适地2小时至10小时(用热的方法或在微波辐照下)。

[0687] 合适地,在化合物A和化合物B之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂(例如Pd或Pd₂(dba)₃)的存在下、或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0688] 合适地,在化合物A和化合物B之间的偶联反应在有机磷化合物合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物,例如Xantphos。

[0689] 合适地,在化合物A和化合物B之间的偶联反应在碱(例如,金属碳酸盐,例如碳酸铯;或金属氢化物,例如氢化钠)的存在下发生。

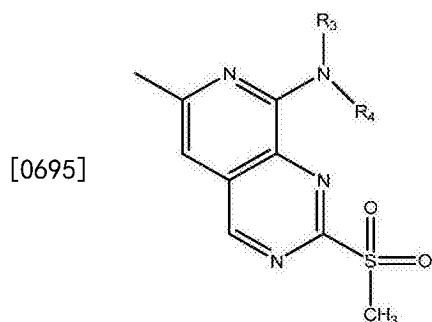
[0690] 式A的化合物可以通过本领域已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺来制备。

[0691] 式B的化合物可以通过本领域已知的工艺以及合适地通过在本文参照实施例描述的工艺来制备。

[0692] 式I的外消旋化合物可以使用合适的手性分离色谱法被分离以提供期望的对映异构体。

[0693] 在另一方面中,本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,该方法包括:

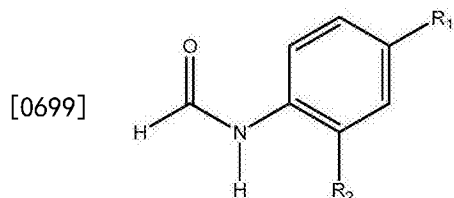
[0694] a) 使式C的化合物:



[0696] 式C

[0697] 其中R₃和R₄各自具有如上文定义的含义中的任何一个;

[0698] 与如上文定义的式B的化合物、或式D的化合物反应:



[0700] 式D

[0701] 其中R₁和R₂如本文所定义;以及

[0702] b) 任选地,此后,并且如有必要:

[0703] i) 除去存在的任何保护基;

[0704] ii) 将式I的化合物转化成另一种式I的化合物;和/或

[0705] iii) 形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0706] 合适地,在化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括THF、TFE (1,2,3-三氟乙醇) 或DMF。

[0707] 本领域技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以便于此反应。合适地,反应在无水条件中并且在惰性气氛例如氩气或氮气的存在下被进行。反应还可以在比如例如对于式D的化合物在30℃至170℃或更合适地30℃至50℃以及对于式B的化合物在120℃至170℃的范围内(取决于被利用的溶剂)的升高的温度下被进行,持续例如2小时至7天的合适的时间段,或更合适地2小时至10小时(用热的方法或在微波辐照下)。

[0708] 合适地,在化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂(例如Pd或Pd₂(dba)₃)的存在下、或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0709] 合适地,在化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在有机磷化合物(合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物)的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物,例如Xantphos。

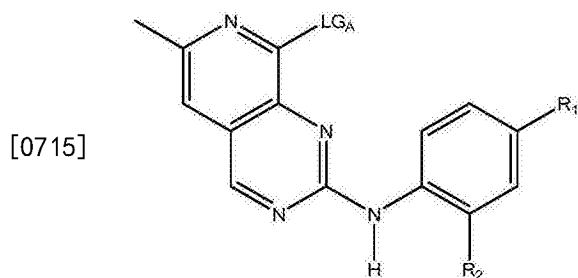
[0710] 合适地,在化合物C和化合物B或D之间的偶联反应在碱(例如,金属碳酸盐,例如碳酸铯;或金属氢化物,例如氢化钠)的存在下发生。

[0711] 式C的化合物可以通过本领域已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺来制备。

[0712] 式D的化合物可以通过本领域已知的工艺以及合适地通过在本文中参照实施例描述的工艺来制备。

[0713] 在另一方面中,本发明提供合成式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,该方法包括:

[0714] 使式E的化合物:



[0716] 式E

[0717] 其中R₁和R₂各自具有如上文定义的含义中的任何一个,并且LG_A是如上文定义的合适的离去基团;

[0718] 与式F的化合物反应:

[0719] HNR₃R₄ 式F

[0720] 以及

[0721] a) 任选地,此后,并且如有必要:

[0722] i) 除去存在的任何保护基;

[0723] ii) 将式I的化合物转化成另一种式I的化合物;和/或

[0724] iii) 形成其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0725] 如上文所描述, LG_A 可以是任何合适的离去基团。合适地, LG_A 是卤素或任何其他的合适的离去基团 (例如三氟甲基磺酸酯等等)。合适地, LG_A 可以是氯或溴。

[0726] 合适地, 在化合物E和化合物F之间的偶联反应在合适的溶剂的存在下发生。任何合适的溶剂或溶剂混合物可以被用于此反应。本领域技术人员将知道如何选择用于这些反应的合适的溶剂或溶剂混合物。合适的溶剂的实例包括二氧六环、DMA、NMP、THF、或TFE。

[0727] 本领域技术人员将能够选择合适的反应条件来使用以便于此反应。合适地, 反应在无水条件中并且在惰性气氛例如氩气或氮气的存在下被进行。反应还可以在比如例如在 100°C 至 140°C (取决于被利用的溶剂) 的范围内的升高的温度下被进行, 持续例如2小时至7天的合适的时间段, 或更合适地2小时至10小时 (用热的方法或在微波辐照下)。

[0728] 合适地, 在化合物E和化合物F之间的偶联反应在催化剂合适地钯衍生的催化剂 (例如Pd或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) 的存在下或通过使用酸催化例如三氟乙酸发生。

[0729] 合适地, 在化合物E和化合物F之间的偶联反应在有机磷化合物 (合适地充当催化剂的合适的配体的有机磷化合物) 的存在下发生。有机磷化合物可以合适地是膦衍生物, 例如Xantphos或DavePhos。

[0730] 合适地, 在化合物E和化合物F之间的偶联反应在碱 (例如, 金属碳酸盐, 例如碳酸铯; 或金属氢化物, 例如氢化钠) 的存在下发生。

[0731] 式E的化合物可以通过本领域已知的工艺和/或通过在本文中参照实施例描述的工艺来制备。

[0732] 式F的化合物可以通过本领域已知的工艺和/或通过在本文中参照实施例描述的工艺来制备。

[0733] 产生的式I的化合物可以使用本领域熟知的技术来分离和纯化。

[0734] 本文定义的工艺可以还包括使式I的化合物经受盐交换 (特别地在其中式I的化合物作为不同的盐形式的混合物被形成的情形下) 的步骤。盐交换合适地包括使式I的化合物固定在合适的固体支撑体或树脂上、以及用合适的酸洗脱该化合物以产生式I的化合物的单一的盐。

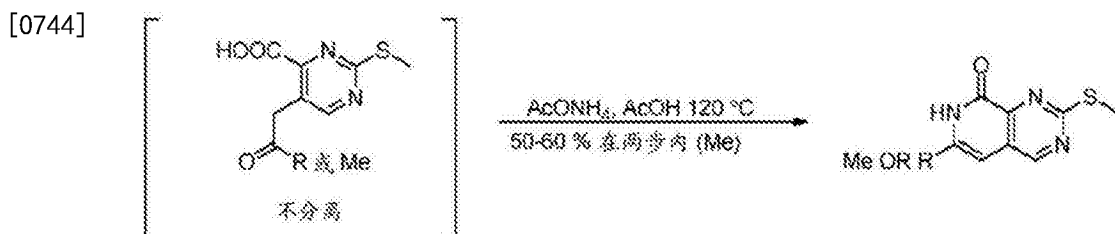
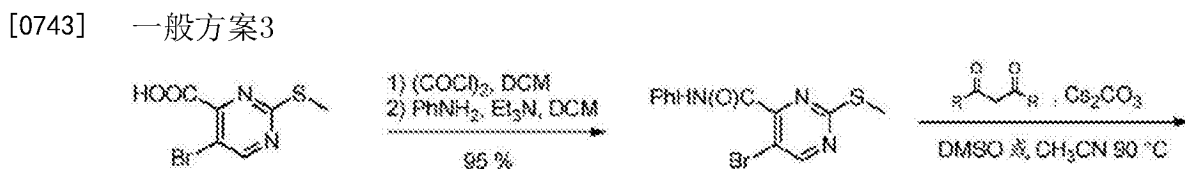
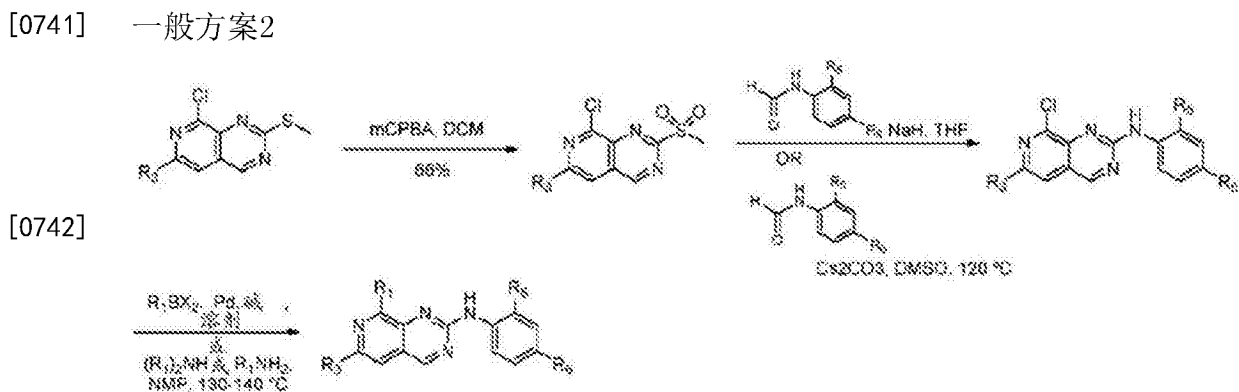
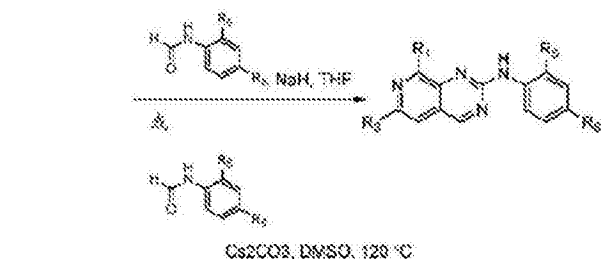
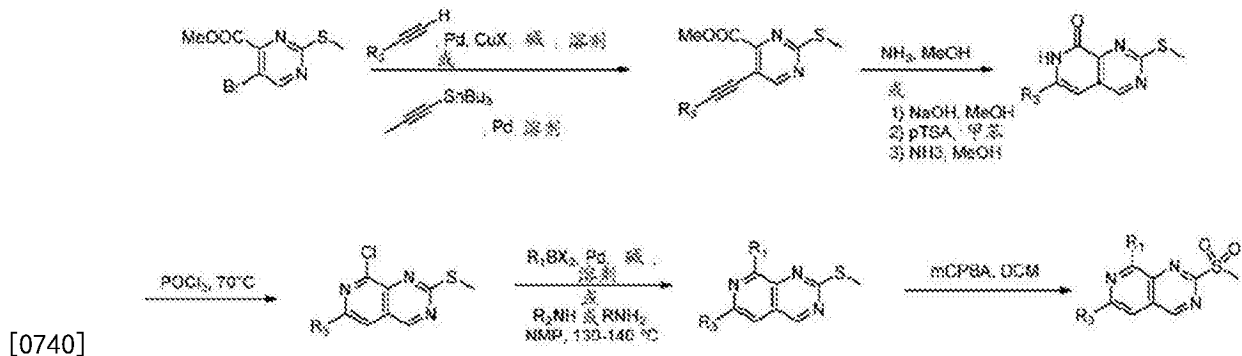
[0735] 在本发明的另外的方面中, 提供通过本文定义的工艺中的任何一种可获得的式I的化合物。

[0736] 在本发明的另外的方面中, 提供通过本文定义的工艺中的任何一种获得的式I的化合物。

[0737] 在本发明的另外的方面中, 提供通过本文定义的工艺中的任何一种直接地获得的式I的化合物。

[0738] 通过实例的方式, 特定的合成方案 (通过其可以制备本发明的化合物) 在下文以方案1至3被示出:

[0739] 一般方案1



[0745] 生物学活性

[0746] 以下的生物学测定可以被用于测量本发明的化合物的药理学作用。

[0747] MPS1激酶的抑制的测量

[0748] 酶反应(总体积10 μ l)在包含以下的黑色384孔低体积板中被进行:全长MPS1(12.5nM或3nM)、荧光标记的肽[被称为H236,其具有序列:5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH₂](5 μ

M)、ATP (10 μ M)、要么DMSO (1% v/v) 要么测试化合物 (在1%DMSO中在0.25nM–100 μ M范围内) 以及测定缓冲剂 (50mM HEPES (pH 7.0)、0.02% NaN₃、0.01% BSA、0.1mM原钒酸盐、10 μ M MgCl₂、1 μ M DTT、Roche蛋白酶抑制剂)。反应在室温下被进行持续60min并且通过添加包含在0.1M HEPES缓冲的盐水 (Free acid, Sigma, UK) 中的20mM EDTA、0.05% (v/v) Brij-35的缓冲剂 (10 μ L) 被停止。将板在Caliper EZ读取器II (Caliper Life Sciences) 上读数。

[0749] 读取器提供通过测量产物峰和底物峰两者将峰高度转化成%转化率并且还允许选择分别地代表0%和100%抑制的对照孔的软件包 (‘Reviewer’)。化合物的%抑制相对于被选择的对照孔的平均值被计算。IC₅₀通过测试在从0.25nM–100 μ M的浓度的范围下的化合物被确定。然后,将在每个浓度下的%抑制拟合合成4参数对数拟合:

$$[0750] \quad y = (a + ((b-a) / (1 + ((c/x)^d))))$$

[0751] 其中a=不对称的最小值,b=不对称的最大值,c=IC₅₀并且d=希尔系数 (hill coefficient)。

[0752] 通常,由式I的化合物所具有的活性可以在抑制测定中通过小于15 μ M的IC₅₀值来证实。合适地,化合物具有小于10 μ M、合适地小于1 μ M、合适地小于0.1 μ M、并且合适地小于0.01 μ M (即小于10nM) 的IC₅₀值。

[0753] 本发明的化合物在上文的测定中的活性在附随的实施例部分中被示出。

[0754] 药物组合物

[0755] 根据本发明的另外的方面,提供药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化合物。

[0756] 本发明的组合物可以呈适于口服用途的形式 (例如作为片剂、锭剂、硬的或软的胶囊、水性的或油性的悬浮液、乳剂、可分散的粉剂或粒剂、糖浆或酏剂)、适于局部用途的形式 (例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性的或油性的溶液或悬浮液)、适于通过吸入施用的形式 (例如作为细分散的粉剂或液体气雾剂)、适于通过吹入法施用的形式 (例如作为细分散的粉剂) 或适于肠胃外施用的形式 (例如作为用于静脉内的、皮下的、肌内的、腹膜内的或肌内的给药的无菌的水性的或油性的溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。

[0757] 本发明的组合物可以使用本领域熟知的常规的药物赋形剂通过常规的程序而获得。因此,意图用于口服用途的组合物可以包含例如一种或更多种着色剂、增甜剂、调味剂和/或防腐剂。

[0758] 用于治疗增殖性疾病的本发明的化合物的有效的量是足以在温血动物特别地人类中在症状上缓解感染的症状以使感染的进展放慢、或以在具有感染的症状的患者中减少恶化的风险的量。

[0759] 与一种或更多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将必然地取决于被治疗的宿主和特定的施用途径而变化。例如,意图用于口服施用至人类的制剂将通常地包含例如与合适的且便利的量的赋形剂 (其可以从按重量计总的组合物的约5百分数至约98百分数变化) 混合的从0.5mg至0.5g的活性剂 (更合适地从0.5mg至100mg, 例如从1mg至30mg)。

[0760] 根据熟知的医学原则,式I的化合物的用于治疗或预防目的的剂量的大小将根据状况的性质和严重度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径自然地变化。

[0761] 在使用本发明的化合物用于治疗或预防目的中,其将通常被施用,使得在例如0.1mg/kg体重至75mg/kg体重的范围内的日剂量被接收(考虑到如果需要分开的剂量)。通常,当采用肠胃外途径时将施用较低的剂量。因此,例如,对于静脉内施用或腹膜内施用,通常将使用在例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重的范围内的剂量。类似地,对于通过吸入施用,将使用在例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重的范围内的剂量。口服施用也可以是合适的,特别地以片剂形式。典型地,单位剂型将包含约0.5mg至0.5g的本发明的化合物。

[0762] 治疗用途和应用

[0763] 在一方面中,本发明提供用于治疗的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0764] 本发明的化合物能够抑制Mps1激酶活性。因此,在另一方面中,本发明提供抑制细胞中的Mps1激酶活性的方法,该方法包括向所述细胞施用如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0765] 在另外的方面中,本发明提供抑制体外或体内的Mps1激酶的方法,所述方法包括使细胞与有效的量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0766] 在另一方面中,本发明提供抑制在需要这样的抑制的人类或动物受试者中的Mps1激酶活性的方法,该方法包括向所述受试者施用有效的量的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0767] 在另一方面中,本发明提供用于治疗与Mps1激酶活性相关的疾病或状况的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0768] 在另一方面中,本发明提供如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗与Mps1激酶活性相关的疾病或状况的药剂中的用途。

[0769] 在又一方面中,本发明提供治疗人类或动物受试者中的增殖性紊乱的方法,该方法包括向所述受试者施用治疗上可接受的量的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0770] 在又一方面中,本发明提供用于治疗增殖性紊乱的如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0771] 在又一方面中,本发明提供如本文定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性紊乱的药剂中的用途。

[0772] 术语“增殖性紊乱”在本文中被可互换地使用并且涉及非期望的过多的或异常的细胞的不需要的或不受控制的细胞增殖,例如赘生的或增生的生长(无论体外或体内)。增殖性状况的实例包括但不限于恶性前细胞增殖(pre-malignant cellular proliferation)和恶性细胞增殖,包括但不限于恶性赘生物和肿瘤、癌症、白血病、牛皮癣、骨疾病、纤维增殖性紊乱(例如,结缔组织的纤维增殖性紊乱)、以及动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、结肠、乳房、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑、以及皮肤。

[0773] 本发明的化合物的抗增殖作用在借助于其Mps1激酶抑制性质治疗人类癌症中具有特定的应用。

[0774] 抗癌作用可以通过一种或更多种机制产生,所述一种或更多种机制包括但不限于调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管的形成)、抑制转移(肿瘤从其原点的扩散)、抑制侵入(肿瘤细胞扩散至相邻的正常结构中)、或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。

[0775] 因此,在另一方面中,本发明提供用于治疗癌症的如本文定义的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或药物组合物。

[0776] 在又另一方面中,本发明提供如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0777] 在又另一个方面中,本发明提供治疗需要这样的治疗的患者中的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0778] 本发明还提供治疗人类或动物身体的方法,该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的活性化合物(优选地以药物组合物的形式)。

[0779] 施用途径

[0780] 本发明的化合物或包含活性化合物的药物组合物可以通过任何便利的施用途径被施用至受试者,无论全身性地/周边地或局部地(即在期望的作用的位点处)。

[0781] 施用途径包括但不限于:口服的(例如,通过摄食);含服的(buccal);舌下的;透皮的(包括例如通过贴剂、膏药等等);经黏膜的(包括例如通过贴剂、膏药等等);鼻内的(例如,通过鼻喷雾);眼用的(例如,通过滴眼液);肺的(例如,通过使用例如经由气雾剂、例如通过口或鼻的吸入或吹入疗法);直肠的(例如,通过栓剂或灌肠剂);阴道的(例如,通过子宫托);肠胃外的,例如,通过注射,包括皮下的、真皮内的、肌内的、静脉内的、动脉内的、心内的、鞘内的、脊柱内的、囊内的、囊下的、眼眶内的、腹膜内的、气管内的、表皮下的、关节内的、蛛网膜下的和胸骨内的;通过植入储库(depot)或储器,例如,皮下地或肌内地。

[0782] 组合治疗

[0783] 上文定义的抗增殖治疗可以作为单独的疗法被应用或可以包括除了本发明的化合物之外的常规的手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或更多种:-

[0784] 如在内科肿瘤学中使用的其他的抗增殖药/抗肿瘤药及其组合,例如,烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺以及亚硝基脲);抗代谢物(例如,吉西他滨和叶酸拮抗剂例如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、以及羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如,蒽环霉素类如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素(dactinomycin)以及光辉霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛(taxotere),以及保罗激酶(polokinese)抑制剂);以及拓扑异构酶抑制剂(例如,表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康以及喜树碱);

[0785] 细胞生长抑制剂例如抗雌激素类(例如他莫西芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬以及艾多昔芬(idoxifene))、抗雄激素类(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特以及醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林以及布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)以及依西美坦)以及5 α -还原酶的抑制剂例如非那雄胺;

[0786] 抗侵入剂[例如c-Src激酶家族抑制剂如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO

01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)和博舒替尼(bosutinib) (SKI-606), 以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他(marimastat)、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或乙酰肝素酶的抗体];

[0787] 生长因子功能的抑制剂: 例如, 此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如, 抗erbB2抗体曲妥珠单抗[HerceptinTM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbbitux, C225]以及通过Stern等人, *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, 第54卷, 第11-29页公开的任何生长因子或生长因子受体抗体); 此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如, EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼, OSI-774)和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033), erbB2酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼); 肝细胞生长因子家族的抑制剂; 胰岛素生长因子家族的抑制剂; 血小板衍生的生长因子家族的抑制剂例如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107); 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂, 例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(R115777)以及洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素类生长因子)激酶抑制剂; 极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)以及细胞周期素依赖性激酶抑制剂例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0788] 抗血管形成剂, 例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些, [例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(阿瓦斯丁(AvastinTM)), 以及例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂比如凡德他尼(vandetanib) (ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW 786034)以及4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171; 在WO 00/47212内的实施例240), 诸如在国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些的化合物以及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺(linomide)、整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂以及血管抑素)];

[0789] 血管损伤剂, 比如康普立停A4(Combretastatin A4)以及在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0790] 内皮素受体拮抗剂, 例如zibotentan (ZD4054) 或阿曲生坦(atrasentan);

[0791] 反义疗法, 例如被引导至上文列出的靶点的那些, 例如ISIS2503(抗ras反义物);

[0792] 基因治疗方法, 包括例如用于替代异常基因比如异常的p53或异常的BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT(基因导向的酶前体药物治疗)方法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些以及增加患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法例如多重抗药性基因治疗; 以及

[0793] 免疫治疗方法, 包括例如: 增加患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法, 例如用细胞因子例如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的转染; 减小T细胞无

反应力的方法；使用被转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树突状细胞的方法；使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法；以及使用抗独特型抗体的方法。

[0794] 此类联合治疗可以通过治疗的单独的组分的同时的、相继的或分开的给药的方式来实现。此类组合产品利用在上文描述的剂量范围内的本发明的化合物和在其被认可的剂量范围内的其他的药物活性剂。

[0795] 根据本发明的此方面，提供适于用于治疗癌症（例如包括实体瘤的癌症）的组合，所述组合包含如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和另一种抗肿瘤剂。

[0796] 根据本发明的此方面，提供适于用于治疗癌症（例如包括实体瘤的癌症）的组合，所述组合包含如上文定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和在上文(i) – (ix)下列出的抗肿瘤剂中的任何一种。

[0797] 在本发明的另外的方面中，提供与选自在本文以上(i) – (ix)下列出的一的抗肿瘤剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0798] 在本文中，在使用术语“组合”时，应理解，这指的是同时、分开或相继的施用。在本发明的一个方面中，“组合”指的是同时的施用。在本发明的另一个方面中，“组合”指的是分开的施用。在本发明的另外的方面中，“组合”指的是相继的施用。在施用是相继或分开时，在施用第二组分中的延迟不应当使得损失组合的有益效果。

[0799] 根据本发明的另外的方面，提供药物组合物，所述药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的、与选自在本文以上(i) – (ix)下列出的一的抗肿瘤剂组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

实施例

[0800] 一般实验方法

[0801] LC/MS分析在被耦合至具有ESI源的Waters/Micromass LCt飞行时间质谱仪的Waters Alliance 2795Separations Module和Waters 2487双波长吸光度检测器上被进行。分析分离在30℃下在Merck Chromolith SpeedROD柱(RP-18e, 50×4.6mm)上使用2mL/分钟的流速以3.5分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)、或在Merck Purospher STAR柱(RP-18e, 30×4mm)上使用1.5mL/分钟的流速以3.5分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)(二者均包含在0.1%下的甲酸)的混合物。梯度洗脱如下：在2.25分钟内1:9(A/B)至9:1(A/B)，9:1(A/B)持续0.75分钟，并且然后在0.3分钟内逆转返回至1:9(A/B)，最终地1:9(A/B)持续0.2分钟(ESI-HRMS方法A)。

[0802] LC/MS和HRMS分析在被耦合至具有双重多模式大气压CI/ESI源的6210飞行时间质谱仪的Agilent 1200系列HPLC和二极管阵列检测器上被进行。分析分离在30℃下在Merck Chromolith SpeedROD柱(RP-18e, 50×4.6mm)上使用2mL/分钟的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)、或在Merck Purospher STAR柱(RP-18e, 30×4mm)上使用1.5mL/分钟的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)(二者均包含在0.1%下的甲酸)的混合物。梯度洗脱如下：在2.5分钟内1:9(A/B)至9:1(A/B)，9:1(A/B)持续1分钟，并且然后在0.3分钟内逆转返回至1:9(A/B)，最终地1:9(A/B)持续0.2分钟(Default法还被称为ESI-HRMS方法B)。以下参考质量被用于HRMS分析：咖啡因[M+

H]⁺195.087652; (六(1H,1H,3H-四氟戊氧基)磷腈[M+H]⁺922.009798)以及六(2,2-二氟乙氧基)磷腈[M+H]⁺622.02896或利血平[M+H]⁺609.280657。

[0803] LC/MS和HRMS分析还在被耦合至配备有多重模式ESI/APCI源的Waters G2QTof质谱仪的Waters Acquity UPLC和二极管阵列检测器上被进行。分析分离在30℃下在Phenomenex Kinetex XB-C18柱(30×2.1mm,1.7μ,100Å)上使用0.3mL/分钟的流速以4分钟梯度洗脱被进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和包含在0.1%下的甲酸的水(溶剂B)的混合物。梯度洗脱如下:在3分钟内1:9(A/B)至9:1(A/B),9:1(A/B)持续0.5分钟,并且然后在0.3分钟内逆转返回至1:9(A/B),最终地1:9(A/B)持续0.2分钟(还被称为ESI-HRMS方法C)。以下参考质量被用于HRMS分析:亮氨酸脑啡肽碎片离子[M+H]⁺397.1876[C₂₁H₂₅N₄O₄+H]⁺。

[0804] 一般HPLC方法

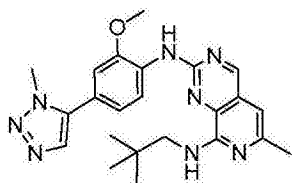
[0805] Fast2mins(快速2分钟):分析分离在40℃下在Merck Purospher STAR柱(RP-18e, 30×4mm)上使用3mL/分钟的流速以2分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和包含在0.1%下的甲酸的水(溶剂B)的混合物。梯度洗脱如下:在1.25分钟内1:9(A/B)至9:1(A/B),9:1(A/B)持续0.5分钟,并且然后在0.15分钟内逆转返回至1:9(A/B),最终地1:9(A/B)持续0.1分钟。

[0806] Fast4mins(快速4分钟):分析分离在30℃下在Merck Purospher STAR柱(RP-18e, 30×4mm)上使用1.5mL/分钟的流速以4分钟梯度洗脱进行(且在254nm下检测)。流动相是甲醇(溶剂A)和包含在0.1%下的甲酸的水(溶剂B)的混合物。梯度洗脱如下:在2.5分钟内1:9(A/B)至9:1(A/B),9:1(A/B)持续1分钟,并且然后在0.3分钟内逆转返回至1:9(A/B),最终地1:9(A/B)持续0.2分钟。

[0807] 实施例1

[0808] N2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[0809]



[0810] 方法1

[0811] 向6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制品4,29mg,0.094mmol)在DMSO(7mL)中的溶液添加N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)甲酰胺(制品31,22mg,0.094mmol)和Cs₂CO₃(61mg,0.188mmol)。将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过使用MeOH,随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(13.4mg,33%)。

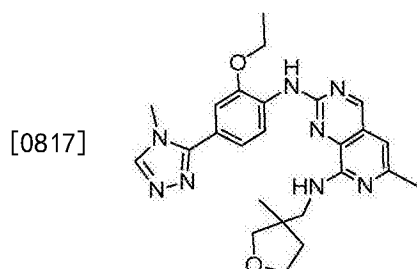
[0812] ¹H NMR(500MHz,MeOH-d₄):δppm 9.04(s,1H),8.69(d,J=8.5Hz,1H),7.84(s,1H),7.23(d,J=2.0Hz,1H),7.16(d,J=8.5,2.0Hz,1H),6.71(s,1H),4.16(s,3H),4.05(s,3H),3.47(s,2H),2.44(d,J=0.5Hz,3H),1.09(s,9H)。

[0813] 对于C₂₃H₂₉N₈O[M+H]⁺HRMS(ESI)MS m/z计算为433.2459,实测为433.2449。

[0814] MPS1IC50 (μM):0.0005

[0815] 实施例2

[0816] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺



[0818] 向6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制品5,34mg,0.101mmol)在DMSO(7mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32,30mg,0.121mmol)和 Cs_2CO_3 (66mg,0.202mmol)。将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(27.6mg,58%)。

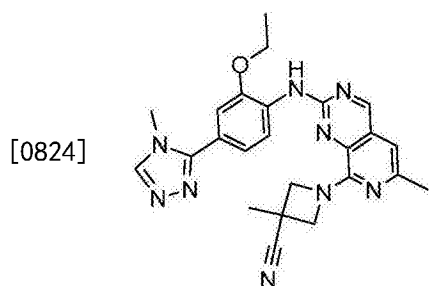
[0819] ^1H NMR(500MHz,MeOH- d_4): δ ppm 9.06(s,1H),8.82(d, J =8.5Hz,1H),8.55(s,1H),7.40-7.37(m,2H),6.74(s,1H),4.31(q, J =7.0Hz,2H),4.08(td, J =8.5,5.0Hz,1H),3.93-3.90(m,2H),3.87(s,3H),3.71(d, J =13.5Hz,1H),3.64(d, J =13.5Hz,1H),3.52(d, J =8.5Hz,1H),2.45(s,3H),2.08(m,1H),1.82(m,1H),1.56(t, J =7.0Hz,3H),1.29(s,3H)。

[0820] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS(ESI)MS m/z 计算为475.2564,实测为475.2549。

[0821] MPS1IC50 (μM):0.002

[0822] 实施例3

[0823] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈



[0825] 向3-甲基(6-甲基-2-(甲基磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(制品7,64mg,0.202mmol)在DMSO(7mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32,60mg,0.242mmol)和 Cs_2CO_3 (131mg,0.403mmol)。将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(34.6mg,38%)。

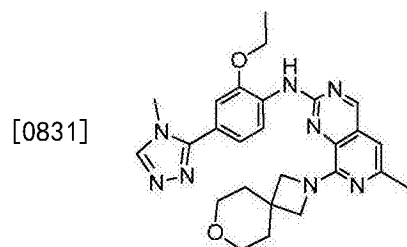
[0826] ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4): δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.75 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.39 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0827] 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为456.2255, 实测为456.2180。

[0828] MPS1 IC50 (μM): 0.003

[0829] 实施例4

[0830] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0832] 向2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(制品8, 15mg, 0.044mmol)在DMSO(4mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32, 13mg, 0.052mmol)和 Cs_2CO_3 (28mg, 0.087mmol)。将反应加热至 100°C 持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法, 随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(9.7mg, 46%)。

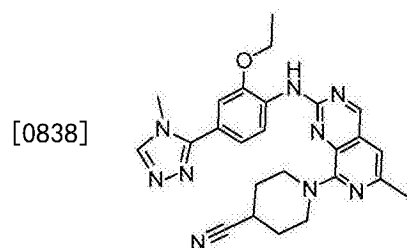
[0833] ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (app t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.89 (app t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 1.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0834] 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为487.2564, 实测为487.2511。

[0835] MPS1 IC50 (μM): 0.002

[0836] 实施例5

[0837] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈



[0839] 向1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈(制品9, 22mg, 0.067mmol)在DMSO(5mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32, 20mg, 0.081mmol)和 Cs_2CO_3 (44mg, 0.135mmol)。将反应加热至 100°C

℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(14.7mg,47%)。

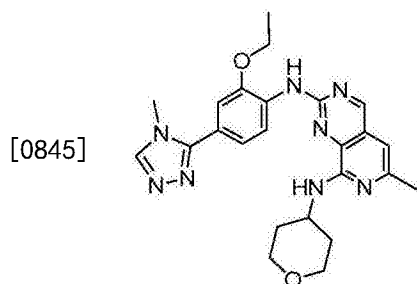
[0840] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄): δppm 9.16 (s, 1H), 8.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0841] 对于C₂₅H₂₈N₉O [M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为470.2411,实测为470.2394。

[0842] MPS1IC50 (μM): 0.003

[0843] 实施例6

[0844] N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺



[0846] 向6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制品12,19mg,0.059mmol)在DMSO(5mL)中的溶液添加N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32,17mg,0.071mmol)和Cs₂CO₃(38mg,0.118mmol)。将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(15mg,55%)。

[0847] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄): δppm 9.06 (s, 1H), 8.70 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.75 (d, J=0.5Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.03 (dt, J=12.0, 2.5Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (td, J=12.0, 2.5Hz, 1H), 2.45 (d, J=0.5Hz, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H)。

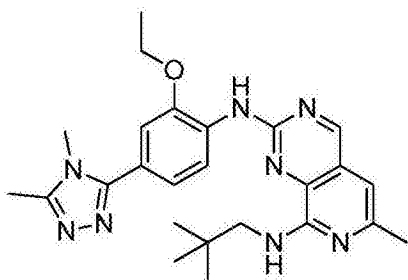
[0848] 对于C₂₄H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为461.2408,实测为461.2388。

[0849] MPS1IC50 (μM): 0.005

[0850] 实施例7

[0851] N2-(4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺

[0852]



[0853] 向6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(制品4,20mg,0.063mmol)添加在DMSO(2.0ml)中的 Cs_2CO_3 (28mg,0.086mmol)和N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品43,15mg,0.058mmol)。将反应加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。水层用EtOAc再萃取并且将合并的有机层干燥(MgSO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱被纯化以提供标题化合物(14.8mg,56%)。

[0854] ^1H NMR(500MHz,MeOH- d_4): δ ppm 9.06(s,1H),8.75(d, J =8.5Hz,1H),7.34(d, J =1.9Hz,1H),7.28(dd, J =8.5,1.9Hz,1H),6.72(s,1H),4.30(q, J =7.2Hz,1H),3.71(s,3H),3.48(s,2H),2.53(s,3H),2.45(s,3H),1.56(t, J =7.2Hz,3H),1.10(s,9H)。

[0855] 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ [M+H] $^+$ HRMS(ESI)MS m/z 计算为461.2772,实测为461.2756。

[0856] MPS1IC50(μM):0.004

[0857] 实施例8至26

[0858] 根据上文的方法1(实施例1)使用如描述的合适的甲基磺酰基吡啶并嘧啶和合适的甲酰胺制备以下的实施例。粗的反应残余物如上文或根据以下的纯化方法(PM)中的一种被纯化:

[0859] 纯化方法A:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱。

[0860] 纯化方法B:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

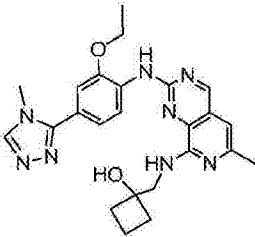
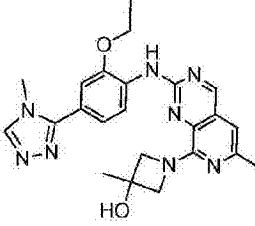
[0861] 纯化方法C:用在环己烷中的0-30%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

[0862] 纯化方法D:用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

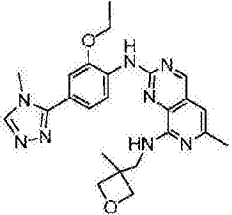
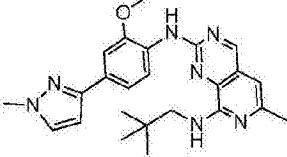
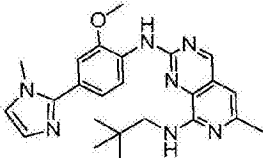
[0863] 纯化方法E:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用于在EtOAc的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH_3 通过SCX-2筒洗脱。

[0864] 纯化方法F:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用于在DCM中的3-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

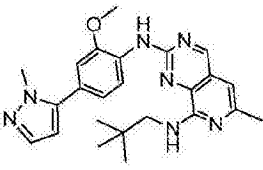
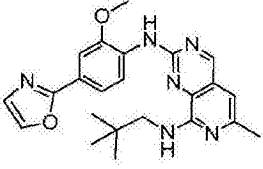
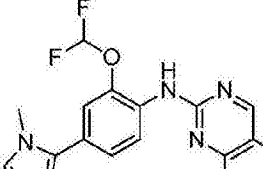
[0865]

实施例 编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50 (μ M)
8	1-(((2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 461.2408, 实测为 461.2391。 使用 1-(((6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇(制品 6)和 <i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 32)。PM A.	0.003
9	1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 447.2251, 实测为 447.2207。 使用 3-甲基-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁-3-醇(制品 10)和 <i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 32)。PM A.	0.004

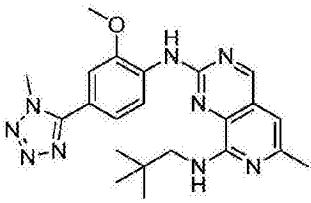
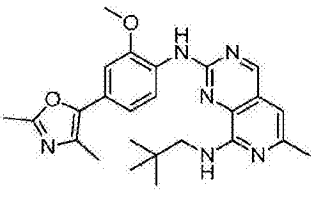
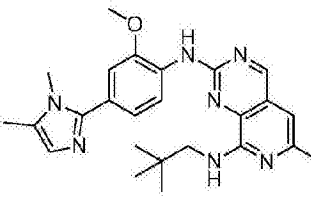
[0866]

10	<i>N</i>2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.32 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 4.30, (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 13.5, 1.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 13.5, 1.0 Hz, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 13.5, 1.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H). 对于 C₂₄H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 461.2408, 实测为 461.2407。 使用 6-甲基-<i>N</i>-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 (制品 11) 和 <i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 32)。 PMA.	没有数据
11	<i>N</i>2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). 对于 C₂₄H₃₀N₇O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 432.2506, 实测为 432.2487。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 33)。 PMA.	0.036
12	<i>N</i>2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H). 对于 C₂₄H₃₀N₇O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 433.2535, 实测为 433.2512。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)苯基)甲酰胺(制品 34)。 PM B.	0.004

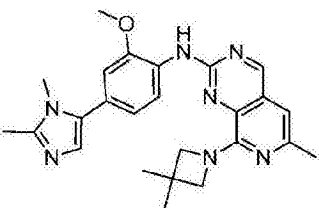
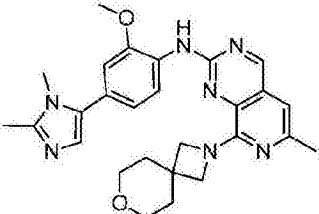
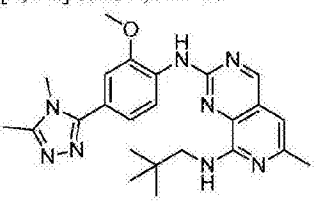
[0867]

13	<i>N</i>2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H). 对于 C₂₄H₃₀N₇O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 432.2506, 实测为 432.2503. 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)苯基)甲酰胺(制品 35)。PM B.	0.018
14	<i>N</i>2-(2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H). 对于 C₂₃H₂₇N₆O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 419.219, 实测为 419.217. 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)甲酰胺(制品 36)。PM B.	0.059
15	<i>N</i>2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.16 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 73.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). 对于 C₂₃H₂₇F₂N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 469.2276, 实测为 469.2263. 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 38)。 PM C.	0.001

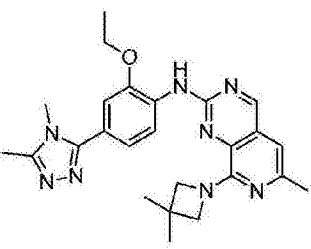
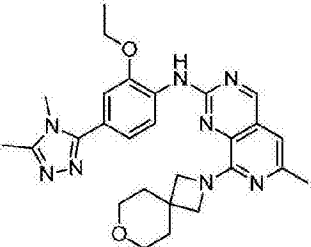
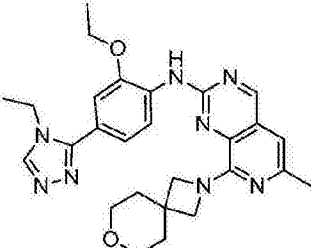
[0868]

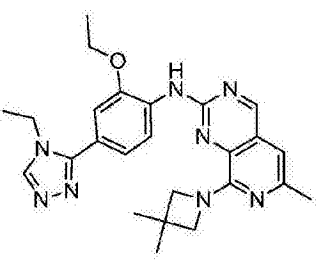
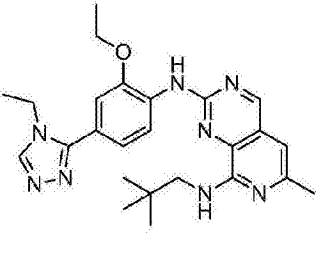
16	<i>N</i>2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-四唑-5-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.39 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H). 对于 C₂₂H₂₈N₉O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 434.2417, 实测为 434.2406。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-四唑-5-基)苯基)甲酰胺(制品 39)。 PM D.	0.005
17	<i>N</i>2-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). 对于 C₂₅H₃₁N₆O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 447.2508, 实测为 447.2508。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品 40)。 PM A.	0.043
18	<i>N</i>2-(4-(1,5-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 2.32 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H). 对于 C₂₅H₃₂N₇O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 446.2668, 实测为 446.2670。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(4-(1,5-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品 41)。 PM A.	0.004

[0869]

19	<i>N</i>-(4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.18 (br s, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)。 对于 C₂₅H₃₀N₇O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 444.2512, 实测为 444.2516。 使用 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶(制品 13)和 <i>N</i>-(4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品 37)在 120℃ 下持续 18 小时。 PMA.	0.005
20	<i>N</i>-(4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (br s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (app t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H)。 对于 C₂₇H₃₁N₇O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 486.2617, 实测为 486.2623。 使用 2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(制品 8)和 <i>N</i>-(4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品 37)在 120℃ 下持续 18 小时。 PME.	0.012
21	<i>N</i>2-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)。 对于 C₂₄H₃₁N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 447.2621, 实测为 447.2626。 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-新戊基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 4)和 <i>N</i>-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品 37)在 120℃ 下持续 18 小时。 PMA.	0.001

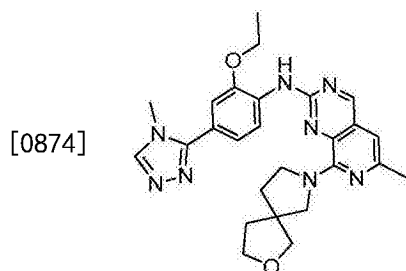
[0870]

22	<i>N</i>-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.28 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.24 (br s, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H)。 对于 C₂₅H₃₁N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 459.2621, 实测为 459.2660。 使用 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶(制品 13)和 <i>N</i>-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)甲酰胺(制品 43)在 120℃ 下持续 18 小时。 PM A.	0.02
23	<i>N</i>-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.89 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。 对于 C₂₇H₃₃N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 501.2726, 实测为 501.2726。 使用 2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(制品 8)和 <i>N</i>-(4-(4,5-二甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)甲酰胺(制品 43)在 120℃ 下持续 18 小时。 PM B.	0.004
24	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 8H), 3.70-3.68 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.89 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 对于 C₂₇H₃₃N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 501.2721, 实测为 501.2706。 使用 2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(制品 8)和 <i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品 44)。 PM F.	0.002

	25 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.37 (s, 6H). 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 459.2615, 实测为 459.2601. 使用 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 (制品 13) 和 N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 (制品 44). PMA.	0.006
[0871]	26 N2-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H). 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 461.2772, 实测为 461.2752. 使用 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 (制品 4) 和 N-(2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 (制品 44). PMA.	0.006

[0872] 实施例27

[0873] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0875] 方法2

[0876] 向8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 (制品1, 25 mg, 0.063 mmol) 在NMP (3 mL) 中的溶液添加2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷 (16mg, 0.126mmol) 和三乙胺 (0.044mL, 0.316mmol)。将反应在封闭盖的小瓶中加热至100℃持续18小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-50% EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (20.4mg, 66%)。

[0877] ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4): δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),

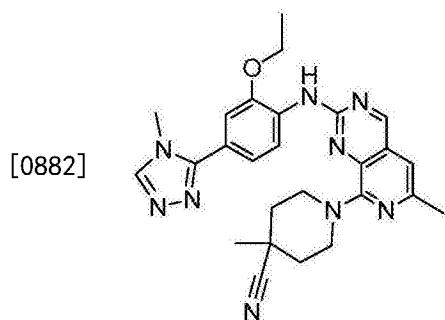
7.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (ABq, J=9.0Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 4H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0878] 对于 $C_{26}H_{31}N_8O_2$ [M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为487.2564, 实测为487.2564。

[0879] MPS1 IC50 (μ M) : 0.004

[0880] 实施例28

[0881] 1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-4-甲基哌啶-4-甲腈



[0883] 向8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品1, 25mg, 0.063mmol)在NMP (2mL)中的溶液添加4-甲基哌啶-4-甲腈(20mg, 0.126mmol)和三乙胺(0.044mL, 0.316mmol)。将反应在封闭盖的小瓶中加热至100℃持续18小时。添加另外的4-甲基哌啶-4-甲腈盐酸盐(40mg, 0.252mmol)并且将反应在120℃下加热持续另外的5小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物用在环己烷中的0-50%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱被纯化。残余物通过用在EtOAc中的0-15%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱被进一步地纯化以提供标题化合物(5.1mg, 17%)。

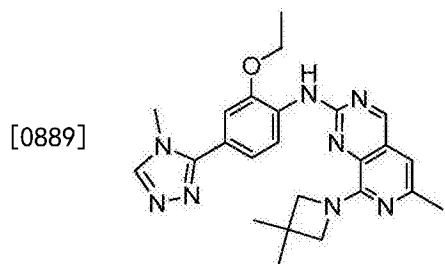
[0884] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (br d, J=13.0Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (t, J=13.0Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (br d, J=13.0Hz, 2H), 1.92 (td, J=13.0, 3.5Hz, 2H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.51 (s, 3H)。

[0885] 对于 $C_{26}H_{31}N_9O$ [M+2H]²⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为242.632, 实测为242.6321。

[0886] MPS1 IC50 (μ M) : 0.002

[0887] 实施例29

[0888] 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0890] 向8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品1,20mg,0.051mmol)在NMP(1mL)中的溶液添加3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐(25mg,0.202mmol)和三乙胺(0.057mL,0.404mmol)。将反应在封闭盖的小瓶中加热至100℃持续18小时。将反应用EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc再萃取并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(15.7mg,70%)。

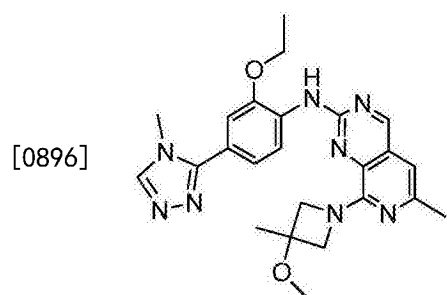
[0891] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄): δppm 9.05 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.21 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.38 (s, 6H)。

[0892] 对于C₂₄H₃₀N₈O[M+2H]²⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为223.1266, 实测为223.1261。

[0893] MPS1IC50 (μM): 0.002

[0894] 实施例30

[0895] N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0897] 将8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品1,26mg,0.066mmol)、三乙胺(110μL,0.795mmol)和3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(48mg,0.349mmol)在NMP(0.5mL)中的混合物在130℃下在封闭盖的小瓶中搅拌持续18小时。将反应用饱和的含水NaHCO₃溶液猝灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(18mg,60%)。

[0898] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δppm 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.33-4.18 (br m, 4H), 4.15 (br d, J=8.6Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0899] 对于C₂₄H₂₉N₈O₂[M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z 计算为461.2408, 实测为461.2385。

[0900] MPS1IC50 (μM): 0.002

[0901] 实施例31至62

[0902] 以下实施例根据上文方法2(实施例27)使用8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品1)或8-氯-N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品2)或8-氯-N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(制品3)和如描述的合适的胺来制备。在必要时,添加另外的当量的胺和/或反应继续加热以使最大收率成为可能。粗的反应残余物如上文或根据以下的纯化方法(PM)中的一种被

纯化:

[0903] 纯化方法A:用在DCM或EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是用在EtOAc中的0-20%MeOH洗脱的另外的色谱法。

[0904] 纯化方法B:遵循描述的色谱法,残余物使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒被洗脱,随后是用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的另外的硅胶柱色谱法。

[0905] 纯化方法C:遵循描述的色谱法,残余物使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒被洗脱。

[0906] 纯化方法D:用水洗脱的反相柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱。

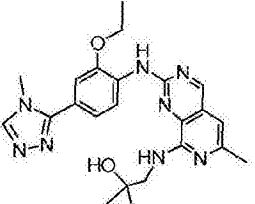
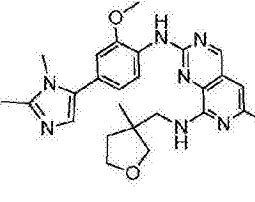
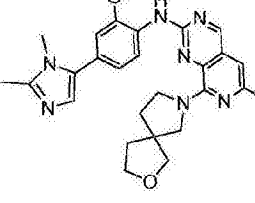
[0907] 纯化方法E:用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法,随后是使用MeOH随后是在MeOH中的1M NH₃通过SCX-2筒洗脱。

[0908] 纯化方法F:用在DCM或EtOAc中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

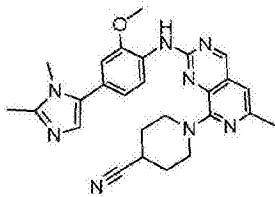
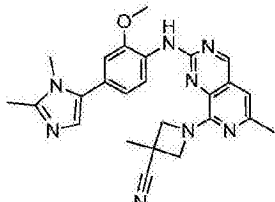
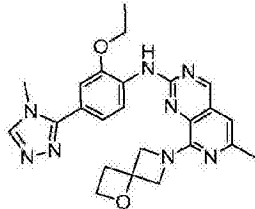
[0909] 纯化方法G:用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[0910]	实施例 编号	名称/结构	数据	MPS1 IC50 (μ M)
--------	-----------	-------	----	----------------------------

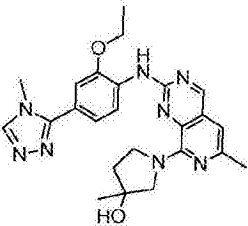
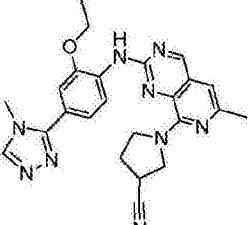
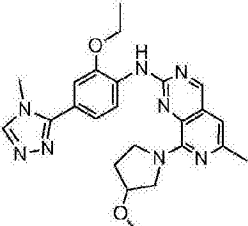
[0911]

31	1-(((2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丙醇 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。 对于C₂₃H₂₇N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为448.2279, 实测为44.2283。 使用(1-氨基甲基)环丙醇。 PM A.	0.008
32	N2-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-N8-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06 (td, <i>J</i> = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.63 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.28 (s, 3H)。 对于C₂₆H₃₃N₇O₂ [M+2H]²⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为237.6342, 实测为237.6345。 使用(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺持续60小时。 PM B.	0.002
33	N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.71 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 4H)。 对于C₂₇H₃₃N₇O₂ [M+2H]²⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为243.6342, 实测为243.6348。 使用2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷持续60小时。 PM B.	0.005

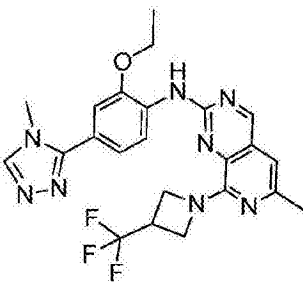
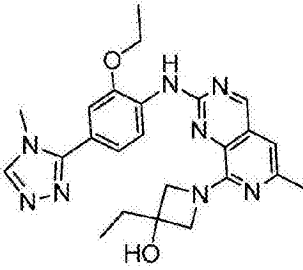
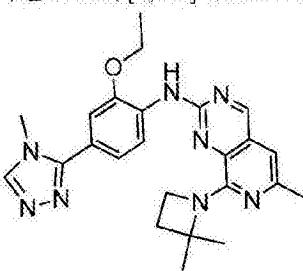
[0912]

34	1-(2-((4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.20-4.41 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H)。 对于C₂₆H₂₉N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为470.2487, 实测为470.2468。 使用哌啶-4-甲腈持续60小时。 PM B.	0.003
35	1-(2-((4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.45 (br s, 6H), 1.72 (s, 3H)。 对于C₂₅H₂₈N₈O [M+2H]²⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为228.6201, 实测为228.6192。 使用3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐持续60小时。 PM B.	0.002
36	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.57 (app t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.71 (br d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 4.60-4.57 (m, 4H), 4.29 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。 对于C₂₄H₂₇N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为459.2251, 实测为459.2226。 使用1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷草酸盐。	0.002

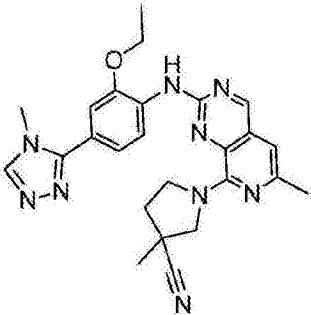
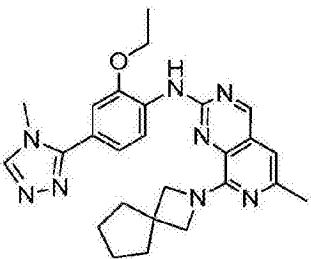
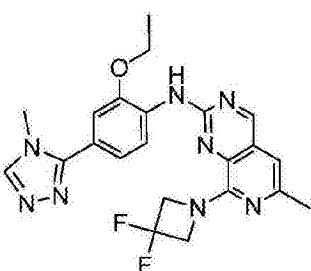
[0913]

37	1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 461.2408, 实测为 461.2393。 使用 3-甲基吡咯烷-3-醇盐酸盐在 120°C 下持续 18 小时。 PM C.	0.003
38	1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)吡咯烷-3-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 228.6164, 实测为 228.6162。 使用吡咯烷-3-甲腈盐酸盐持续 60 小时。 PM E.	0.003
39	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 462.2436, 实测为 462.2413。 使用 3-甲氧基吡咯烷盐酸盐。 PM F.	0.003

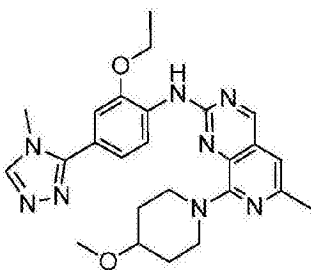
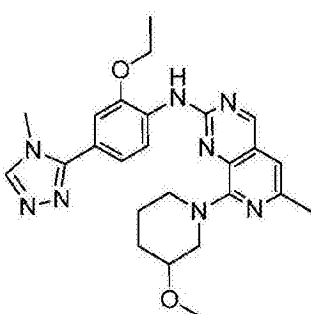
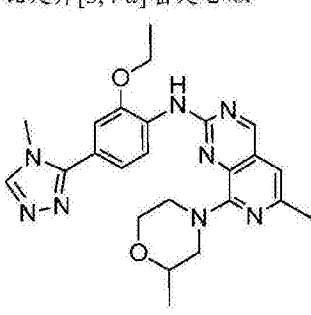
[0914]

40	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(3-(三氟甲基)氮杂环丁-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.66 (app t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 9.5, 5.5 Hz, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.46 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于 C₂₃H₂₄F₃N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 485.202, 实测为 485.2022。 使用 3-(三氟甲基)氮杂环丁烷。 PMA.	0.005
41	1-(2-((2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-3-乙基氮杂环丁-3-醇 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.44 (br d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 4.29 (br d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). 对于 C₂₄H₃₀N₈O₂ [M+2H]²⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 231.6254, 实测为 231.6243。 使用 3-乙基-3-羟基氮杂环丁烷。 PMA.	0.004
42	8-(2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70-4.66 (m, 2H), 4.27 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.5 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于 C₂₄H₂₉N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 445.2459, 实测为 445.2461。 使用 2,2-二甲基氮杂环丁烷。 PMF.	0.010

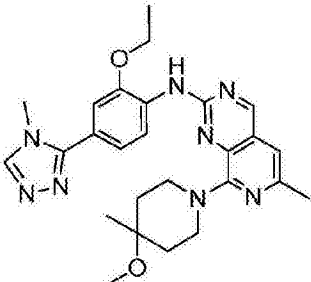
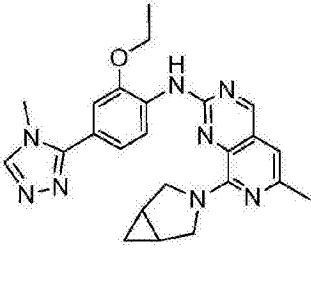
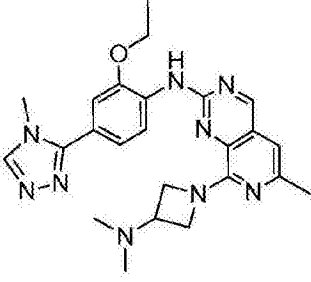
[0915]

43	1-(2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)-3-甲基吡咯烷-3-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+2\text{H}]^+/2^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 235.6242, 实测为 235.6243。 使用 3-氨基-3-甲基吡咯烷盐酸盐。 PM F.	0.003
44	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.35 (br s, 4H), 4.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+2\text{H}]^+/2^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 235.1344, 实测为 235.1336。 使用 2-氮杂螺[3.4]辛烷。 PM F.	0.002
45	8-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 12.6$ Hz, 4H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). 对于 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+2\text{H}]^+/2^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 227.1015, 实测为 227.1021。 使用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐在 130 °C 下。 PM F.	0.006

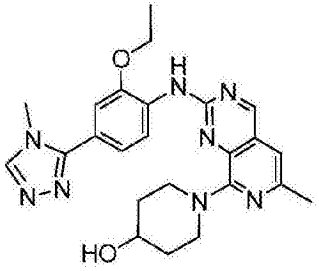
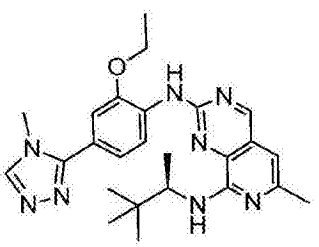
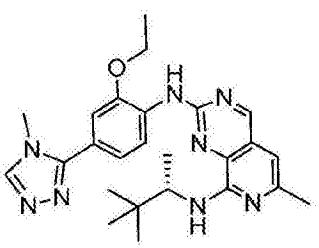
[0916]

46	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.24 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.62-8.49 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37-4.10 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). 对于C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为475.2564, 实测为475.2540。 使用4-甲氧基哌啶盐酸盐在130℃下。 PM F.	0.003
47	外消旋的-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-甲氧基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 4H). 对于C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为475.2564, 实测为475.2547。 使用外消旋的-3-甲氧基哌啶盐酸盐在130℃下。 PM F.	0.006
48	外消旋的-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-甲基吗啉代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 5H), 2.95 (td, <i>J</i> = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 12.6, 10.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). 对于C₂₄H₂₉N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为461.2408, 实测为461.2390。 使用外消旋的-2-甲基吗啉盐酸盐在130℃下。 PM B.	0.003

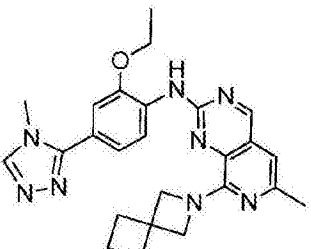
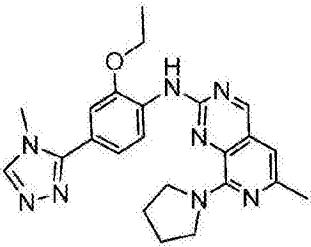
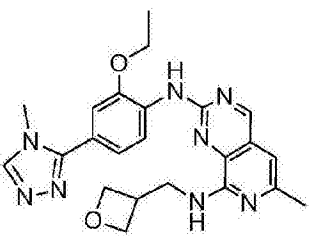
[0917]

49	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.23 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.62-8.51 (m, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H). 对于 C₂₆H₃₄N₈O₂ [M+2H]²⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 245.1397, 实测为 245.1397。 使用 4-甲氧基-4-甲基哌啶在 130°C 下。 PM F.	0.003
50	8-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.13 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 4.21 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.68 (td, <i>J</i> = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 0.19 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H). 对于 C₂₄H₂₇N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 443.2302, 实测为 443.2281。 使用 3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐在 130°C 下。 PM F.	0.002
51	8-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁-1-基)-<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.16 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). 对于 C₂₄H₃₀N₉O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 460.2568, 实测为 460.2545。 使用 <i>N,N</i>-二甲基氮杂环丁-3-胺盐酸盐在 130°C 下。 PM F.	0.006

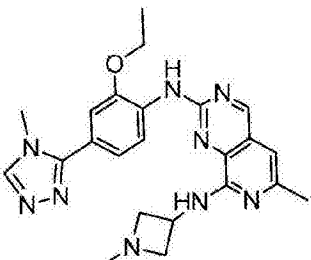
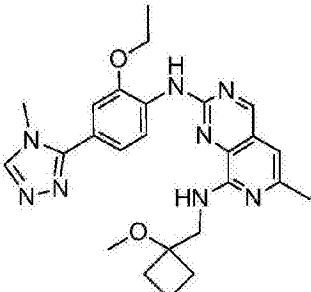
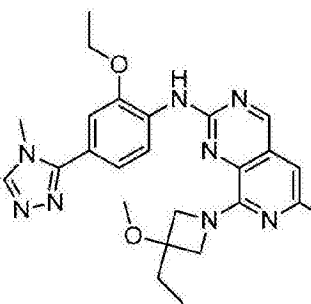
[0918]

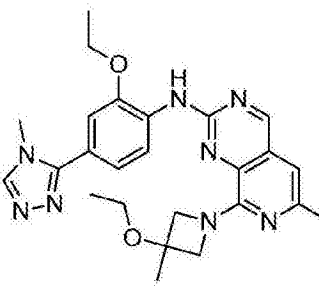
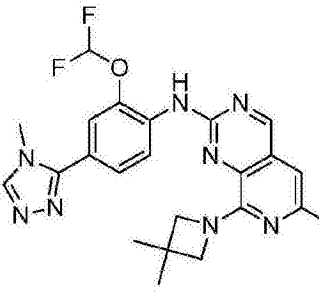
52	1-(2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基氨基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)哌啶-4-醇 	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。 对于$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z计算为461.2408, 实测为461.2390。 使用哌啶-4-醇盐酸盐在130℃下。 PM F.	0.002
53	(<i>R</i>)-<i>N</i>8-(3,3-二甲基丁-2-基)-<i>N</i>2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.13 (dq, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。 对于$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z计算为461.2777, 实测为461.2772。 使用(<i>R</i>)-3,3-二甲基丁-2-胺在130℃下持续48小时。 PM F.	0.005
54	(<i>S</i>)-<i>N</i>8-(3,3-二甲基丁-2-基)-<i>N</i>2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.13 (dq, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。 对于$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z计算为461.2777, 实测为461.2777。 使用(<i>S</i>)-3,3-二甲基丁-2-胺在130℃下持续48小时。 PM F.	0.004

[0919]

55	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.31 (br s, 4H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). 对于 C₂₅H₂₉N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 457.2464, 实测为 457.2473。 使用 2-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐在 130°C 下。 PM F.	0.004
56	<i>N</i>-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-8-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.41 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). 对于 C₂₃H₂₇N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 431.2308, 实测为 431.2315。 使用吡咯烷在 130°C 下持续 24 小时。 PM F.	0.006
57	<i>N</i>2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-<i>N</i>8-(氧杂环丁-3-基甲基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). 对于 C₂₃H₂₇N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 447.2257, 实测为 447.2260。 使用氧杂环丁-3-基甲胺在 130°C 下持续 24 小时。 PM F.	0.003

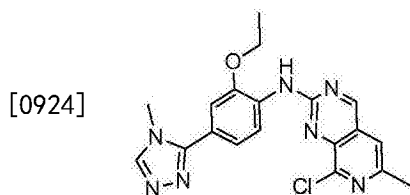
[0920]

58	N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基-N8-(1-甲基氮杂环丁-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 8.93 (m, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.29 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.44 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于C₂₃H₂₈N₉O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为446.2417, 实测为446.2421。 使用1-甲基氮杂环丁-3-胺。 PM D.	0.518
59	N2-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-N8-((1-甲氧基环丁基)甲基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,8-二胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.56 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为475.2570, 实测为475.2571。 使用(1-甲氧基环丁基)甲胺盐酸盐在120℃下持续4天。 PM E.	0.004
60	N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.27-4.03 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 对于C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为475.2570, 实测为475.2567。 使用3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(制 品66)在130℃下持续18小时。 PM G.	0.003

	61 8-(3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.34-4.09 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为475.2570, 实测为475.2575。 使用3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(制 品67)在130℃下持续18小时。 PM F.	0.004
[0921]	62 N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺 	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 6.71 (t, <i>J</i> = 72.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (s, 6H). 对于C₂₃H₂₅F₂N₈O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i>计算为467.2119, 实测为467.2117。 使用3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐在130℃下持续60小时。 PM G.	0.016

[0922] 制品1

[0923] 8-氯-N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0925] 向N-(2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品32, 1.88g, 7.63mmol)在THF (70mL)中的溶液在0℃下添加氢化钠(60%w/w, 500mg, 12.50mmol)。将反应在室温下搅拌持续30分钟,然后冷却至0℃。添加8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品24, 2.50g, 9.70mmol)并且将反应搅拌并且同时加温至室温持续18小时。添加含水的2M NaOH和MeOH的溶液(每种25mL)并且将产生的混合物在室温下搅拌持续1小时,然后在真空中浓缩。使残余物在DCM和水之间分配。将水层用DCM萃取并且将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-6%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法

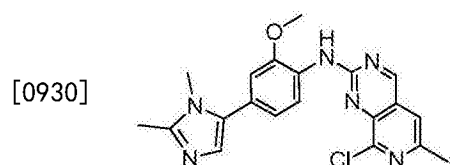
被纯化以提供标题化合物 (3.24g, 定量的)。

[0926] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.85 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.49–7.36 (m, 2H), 4.25 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0927] 对于 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 396.1339, 实测为 396.1335。

[0928] 制品2

[0929] 8-氯-N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



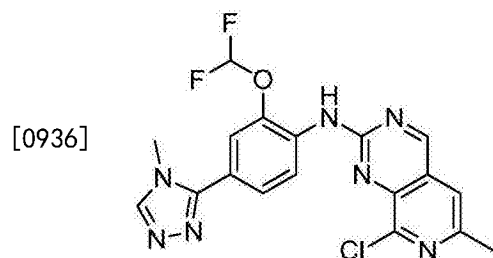
[0931] 向N-(4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺(制品37, 280mg, 1.087mmol)在THF (10mL) 中的溶液在0℃下添加氢化钠(71mg, 1.782mmol) 并且将反应在室温下搅拌持续30分钟, 然后冷却至0℃。添加8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品24, 333mg, 1.087mmol) 并且将反应在室温下搅拌持续18小时。添加含水的NaOH (2M) 和MeOH(每种25mL) 并且将产生的混合物在室温下搅拌持续1小时, 然后在真空中浓缩。使残余物在DCM和水之间分配。将水层用DCM萃取并且将合并的有机层干燥(MgSO_4) 并且在真空中浓缩。残余物通过用水和MeOH洗脱的反相柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (230mg, 54%)。

[0932] ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) : δ ppm 9.29 (s, 1H), 9.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[0933] 对于 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 396.141, 实测为 396.1389。

[0934] 制品3

[0935] 8-氯-N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺



[0937] 向N-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺(制品38, 102mg, 0.380mmol)在THF (3.5mL) 中的溶液在0℃下添加氢化钠 (60% w/w, 25mg, 0.625mmol)。将反应在室温下搅拌持续30分钟, 然后冷却至0℃。添加8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品24, 122mg, 0.473mmol) 并且将反应在室温下搅拌持续18小时。添加含水的NaOH (2M, 0.5mL) 和MeOH (0.5mL) 并且将产生的混合物在室温下搅拌2小时, 然后在真空中浓缩。使残余物在DCM和水之间分配。将水层用DCM萃取并且将合并的有机物干燥(MgSO_4) 并且在真空中浓缩。残余物通过用在EtOAc中的0–7% MeOH洗脱的硅胶柱色

谱法被纯化以提供标题化合物 (30mg, 19%)。

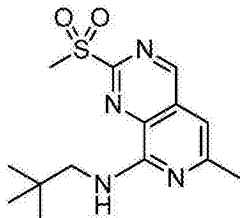
[0938] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 9.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J=72.7\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H)。

[0939] 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 418.0995, 实测为 418.0990。

[0940] 制品4

[0941] 6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

[0942]



[0943] 向6-甲基-2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺 (制品14, 133mg, 0.481mmol) 在DCM (30mL) 中的冷却的 (0°C) 溶液添加mCPBA (77%w/w, 259mg, 1.155mmol)。将反应混合物搅拌持续18小时, 同时缓慢地加温至室温。添加另外的mCPBA (30mg) 并且反应继续持续2小时。将反应用DCM和饱和的含水 NaHCO_3 溶液稀释。将有机层收集, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10% MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (140mg, 94%)。

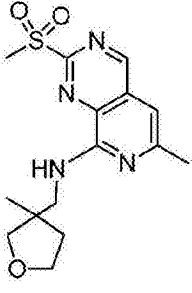
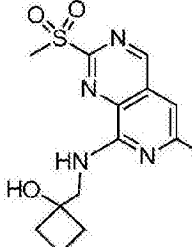
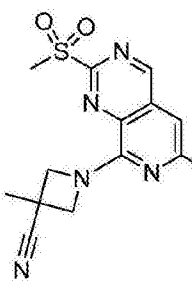
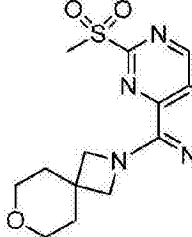
[0944] ^1H NMR (500MHz, 丙酮- d_6): δ ppm 9.45 (s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.59 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.51 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 3H), 1.03 (s, 9H)。

[0945] 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 309.138, 实测为 309.1364。

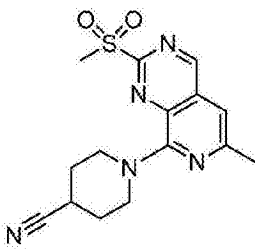
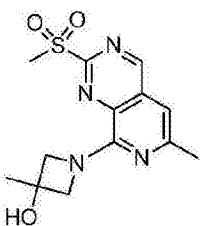
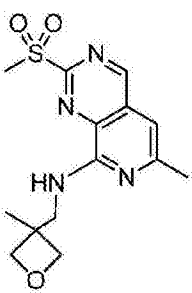
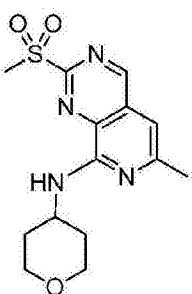
[0946] 以下制品根据对于制品4描述的方法, 使用如下文描述的合适的甲基硫代吡啶并嘧啶来制备:

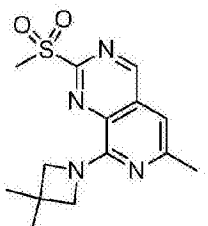
[0947]	制品 编号	名称/结构	数据

[0948]

5	6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.00 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 337.1329, 实测为 337.1319。 使用 6-甲基-<i>N</i>-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 15)。
6	1-(((6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.43 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.67 (m, 1H). 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 323.1172, 实测为 323.1158。 使用 1-(((6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇(制品 16)。
7	3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 318.1019, 实测为 318.1009。 使用 3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(制品 17)。
8	2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.38 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.29 (br s, 4H), 3.73 (app t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (app t, $J = 5.5$ Hz, 4H). 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 349.1329, 实测为 349.1318。 使用 2-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷(制品 18)。

[0949]

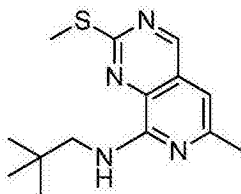
9	1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H). 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 332.1176, 实测为 332.1164。 使用 1-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈(制品 19)。
10	3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁-3-醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.39 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 309.1016, 实测为 309.1006。 使用 3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁-3-醇(制品 20)。
11	6-甲基-<i>N</i>-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.42 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 323.1172, 实测为 323.1165。 使用 6-甲基-<i>N</i>-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 21)。
12	6-甲基-2-(甲基磺酰基)-<i>N</i>-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.39 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.62 (td, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H). 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 323.1172, 实测为 323.1158。 使用 6-甲基-2-(甲基硫代)-<i>N</i>-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺(制品 22)。

[0950]	13 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.37 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.53-4.09 (br m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{SO}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 307.1229, 实测为 307.1225。 使用 8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品 23)。
--------	---	---

[0951] 制品14

[0952] 6-甲基-2-(甲基硫代)-N-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺

[0953]



[0954] 向8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品25, 500mg, 2.215mmol)在NMP (20mL) 中的溶液添加新戊胺 (0.52mL, 4.43mmol) 和三乙胺 (1.56mL, 11.08mmol)。将反应混合物加热至100℃持续36小时。反应混合物用EtOAc和水稀释,干燥(MgSO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-50%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (548mg, 89%)。

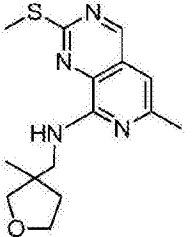
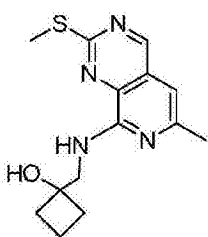
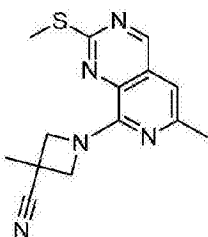
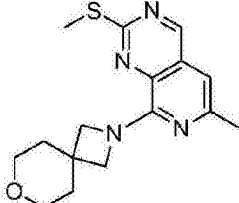
[0955] ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4): δ ppm 9.02 (s, 1H), 6.71 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (d, $J=0.5\text{Hz}$, 3H), 1.05 (s, 9H)。

[0956] 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为277.1481, 实测为277.1467。

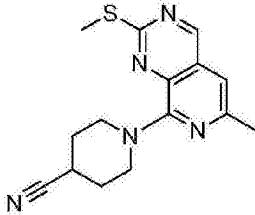
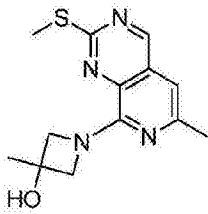
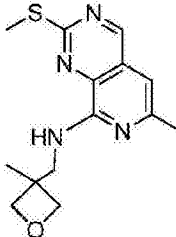
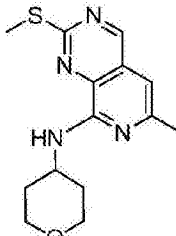
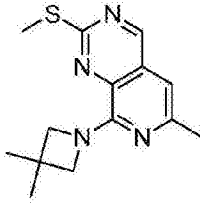
[0957] 以下制品根据对于制品14描述的方法使用8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品25)和如下文描述的合适的胺来制备:

[0958] 制品编号	名称/结构	数据

[0959]

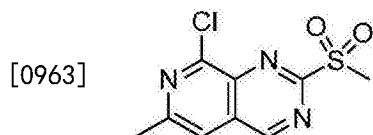
15	6-甲基-<i>N</i>-((3-甲基四氢呋喃-3-基)甲基)-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.00 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.02 (td, $J = 8.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.89 (td, $J = 8.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 305.1431, 实测为 305.1425。 使用(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲胺。
16	1-(((6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氨基)甲基)环丁醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.04 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 291.1274, 实测为 291.1266。 使用(1-氨基甲基)环丁醇。
17	3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁烷-3-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.05 (s, 1H), 6.89 (app s, 1H), 4.83 (br d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.48 (br d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 268.1121, 实测为 268.1119。 使用 3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐。
18	2-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)-7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.00 (s, 1H), 6.76 (app s, 1H), 4.33 (br s, 4H), 3.71 (app t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.90 (app t, $J = 5.0$ Hz, 4H)。 对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 317.1431, 实测为 317.1422。 使用 7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0960]

19	1-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)哌啶-4-甲腈 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.77 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 3.0$ Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H)。 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 300.1277, 实测为 300.1266。 使用哌啶-4-甲腈。
20	3-甲基-1-(6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-基)氮杂环丁-3-醇 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.00 (s, 1H), 6.77 (app s, 1H), 4.43 (br s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.58 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 278.1144, 实测为 278.1139。 使用 3-甲基氮杂环丁-3-醇盐酸盐。
21	6-甲基-<i>N</i>-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.03 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 291.1274, 实测为 291.1265。 使用(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲胺。
22	6-甲基-2-(甲基硫代)-<i>N</i>-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶-8-胺 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 9.02 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.03 (td, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 2H), 3.62 (td, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 291.1274, 实测为 291.1268。 使用四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-胺。
23	8-(3,3-二甲基氮杂环丁-1-基)-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-<i>d</i>]嘧啶 	^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 8.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.26 (br s, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.39 (s, 6H)。 对于 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 275.1330, 实测为 275.1332。 使用 3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐。

[0961] 制品24

[0962] 8-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-*d*]嘧啶



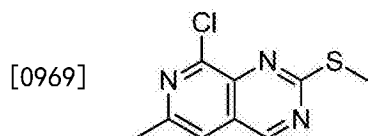
[0964] 将8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶(制品25, 1.13g, 5.01mmol)在DCM(50mL)中的悬浮液在0℃下用mCPBA(77%w/w, 2.60g, 11.57mmol)处理并且搅拌同时升温至室温持续18小时。反应用水猝灭并且用DCM萃取。将合并的有机层用饱和的含水NaHCO₃溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-70%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(972mg, 75%)。

[0965] ¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄): δppm 9.82(s, 1H), 7.96(d, J=0.5Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 2.78(d, J=0.5Hz, 3H)。

[0966] 对于C₉H₉ClN₃O₂S[M+H]⁺HRMS(ESI)MS m/z计算为258.0099,实测为258.0092。

[0967] 制品25

[0968] 8-氯-6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶



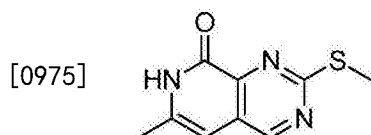
[0970] 将6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(制品26, 100mg, 0.483mmol)在POCl₃(5mL)中的溶液加热至70℃持续1小时。将反应混合物在真空中浓缩。使残余物在EtOAc之间分配并且用水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(28.4mg, 52%)。

[0971] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δppm 9.16(s, 1H), 7.43(s, 1H), 2.75(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0972] 对于C₉H₉ClN₃S[M+H]⁺HRMS(ESI)MS m/z计算为226.0206,实测为226.0204。

[0973] 制品26

[0974] 6-甲基-2-(甲基硫代)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮



[0976] 向2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酰胺(制品27, 270mg, 1.303mmol)在甲苯(30mL)中的溶液添加pTSA(50mg, 0.261mmol)。将反应混合物加热至90℃持续18小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解在MeOH中的NH₃(7M, 10mL)中并且加热至80℃持续18小时。将反应混合物在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(150mg, 56%)。

[0977] 可选择地

[0978] 将戊烷-2,4-二酮(5.10mL, 49.7mmol)、碘化亚铜(487mg, 2.56mmol)、5-溴-2-(甲基硫代)-N-苯基嘧啶-4-甲酰胺(制品30, 8.00g, 24.68mmol)以及Cs₂CO₃(16.17g, 49.6mmol)在MeCN(70mL)中的悬浮液加热至85℃持续18小时。将反应用AcOH(70mL)和AcONH₄(28g, 364mmol)处理并且加热至85℃持续5小时。使反应在饱和的含水NaHCO₃和CHCl₃之间分配。水层用CHCl₃萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的20-100%EtOAc随后是在EtOAc中的0-20%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法

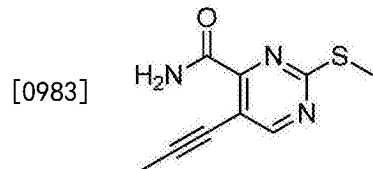
被纯化以提供标题化合物 (3.22g, 63%)。

[0979] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 10.52 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

[0980] 对于 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{SO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 208.0545, 实测为 208.0550。

[0981] 制品 27

[0982] 2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酰胺



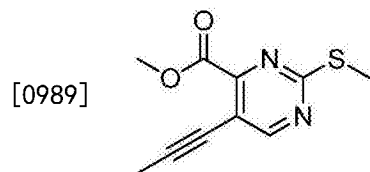
[0984] 将 2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (制品 28, 410mg, 1.845mmol) 在 MeOH 中的 NH_3 (7M, 12mL) 中的溶液加热至 120°C 持续 18 小时。将反应混合物在真空中浓缩。残余物通过用在 DCM 中的 0-5% MeOH 洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (280mg, 73%)。

[0985] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[0986] LCMS (ESI) R_t = 1.87 分钟, MS m/z 208.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0987] 制品 28

[0988] 2-(甲基硫代)-5-(丙-1-炔-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯



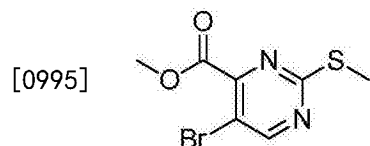
[0990] 向 5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酸甲酯 (制品 29, 1.0g, 3.80mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液添加三丁基丙炔基锡 (1.4mL, 4.56mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (132mg, 0.114mmol)。反应混合物在微波辐照下加热至 110°C 持续 30 分钟。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和的含水 NaHCO_3 和水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的 50-100% DCM 洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (414mg, 49%)。

[0991] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 8.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[0992] 对于 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 209.0379, 实测为 209.038。

[0993] 制品 29

[0994] 5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酸甲酯



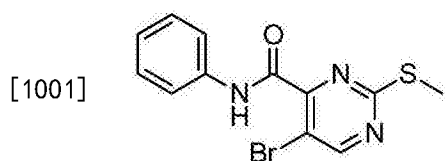
[0996] 将 5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酸 (7.64g, 30.7mmol) 在 MeOH (60mL) 中的溶液用硫酸 (2mL) 处理并且加热至回流持续 24 小时。将混合物倾倒入冰水上并且用 DCM 萃取。将合并的有机层用饱和的含水 NaHCO_3 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩以提供标题化合物 (6.42g, 80%)。

[0997] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 8.72 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

[0998] LCMS (ESI) R_t = 2.35分钟, MS m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0999] 制品30

[1000] 5-溴-2-(甲基硫代)-N-苯基嘧啶-4-甲酰胺



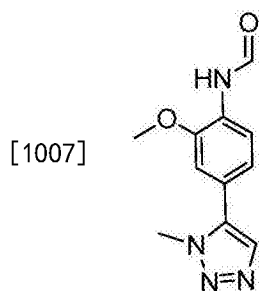
[1002] 向5-溴-2-(甲基硫代)嘧啶-4-甲酸 (20.1g, 81mmol) 在DCM (300mL) 中的溶液在0℃下添加催化作用的DMF (1滴) 和草酰氯 (8.6mL, 102mmol)。将反应在室温下搅拌持续18小时, 然后在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM中并且用苯胺 (12mL, 132mmol) 和三乙胺 (24mL, 173mmol) 在0℃下处理。将反应在室温下搅拌持续3天。将反应用0.5M HCl猝灭并且用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩以提供标题化合物 (24.91g, 95%)。

[1003] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 9.64 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 1.1Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.5, 7.4Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。

[1004] 对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为325.9780, 实测为325.9767。

[1005] 制品31

[1006] N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯基)甲酰胺



[1008] 将2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯胺 (制品52, 25mg, 0.122mmol) 在甲酸 (3mL) 中的溶液加热至100℃持续1.5小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用饱和的含水 NaHCO_3 和EtOAc稀释。将水层用DCM再萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩以提供标题化合物 (20mg, 70%)。

[1009] ^1H NMR (500MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ ppm 8.43 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

[1010] 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为233.1033, 实测为233.1032。

[1011] 以下制品根据对于制品31描述的方法, 使用如下文描述的合适的苯胺来制备。在浓缩之后, 将残余物如上文或根据以下的纯化方法 (PM) 中的一种被处理:

[1012] 纯化方法A: 与甲苯的共沸物, 随后是用于在环己烷中的0-85% EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法。

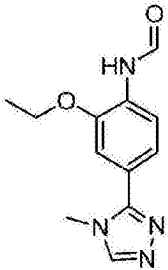
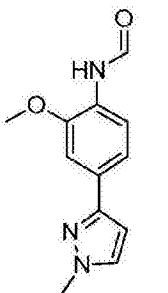
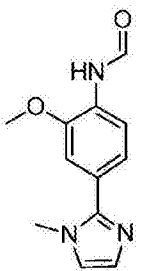
[1013] 纯化方法B: 与甲苯的共沸物, 随后是用于在DCM中的0-10% MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

[1014] 纯化方法C: 与甲苯的共沸物, 随后是通过用于在DCM中的0-20% MeOH洗脱的硅胶柱

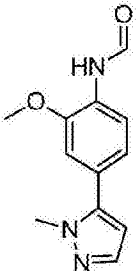
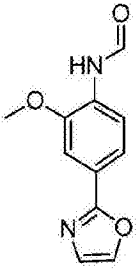
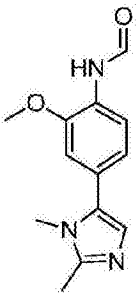
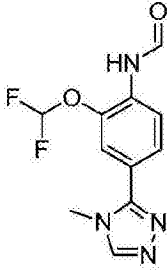
色谱法被纯化。

[1015] 纯化方法D: 另外的材料通过用0.5M HCl酸化水层并且用DCM萃取, 干燥 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩被获得。

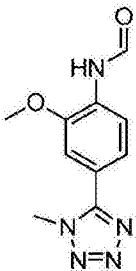
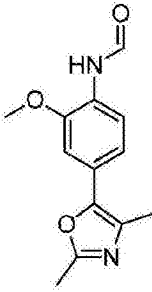
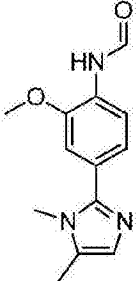
[1016]

制品编号	名称/结构	数据
32	<i>N</i> -(2-乙氧基-4-(4-甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, 丙酮-d ₆): δ ppm 9.22 (br s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于 C ₁₂ H ₁₅ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 247.1195, 实测为 247.1195。 使用 2-乙氧基-4-(4-甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯胺(制品 54)。
33	<i>N</i> -(2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). 对于 C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 232.1081, 实测为 232.1079。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)苯胺(制品 45)。 PM A.
34	<i>N</i> -(2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.7 Hz, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). 对于 C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 232.1081, 实测为 232.1082。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)苯胺(制品 46)。 PM B.

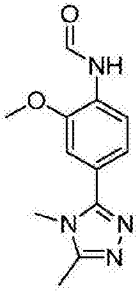
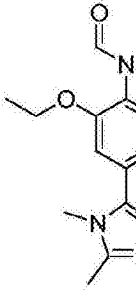
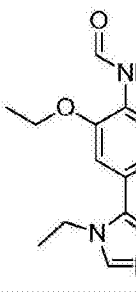
[1017]

35	<i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.42-8.32 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). 对于 C₁₂H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 232.1081, 实测为 232.1091。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)苯胺(制品 47)。 PMA.
36	<i>N</i>-(2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). 对于 C₁₁H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 219.0764, 实测为 219.0765。 使用 2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯胺(制品 48)。 PMA.
37	<i>N</i>-(4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). 对于 C₁₃H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 246.1237, 实测为 246.1233。 使用 4-(1,2-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺(制品 53)。 PM D.
38	<i>N</i>-(2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i>₄): δ ppm 8.59-8.55 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 72.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). 对于 C₁₁H₁₁F₂N₄O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 269.0850, 实测为 269.0854。 使用 2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-基)苯胺(制品 62)。 PM B.

[1018]

39	<i>N</i>-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-四唑-5-基)苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 8.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.02 (s, 3H). 对于 C₁₀H₁₂N₅O₂ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 234.0991, 实测为 234.0992。 使用 2-甲氧基-4-(1-甲基-1<i>H</i>-四唑-5-基)苯胺(制品 49)。 PMA.
40	<i>N</i>-(4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). 对于 C₁₃H₁₃N₂O₃ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 247.1082, 实测为 247.1085。 使用 4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯胺(制品 50)。 PMA.
41	<i>N</i>-(4-(1,5-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	LCMS (ESI) Rt=0.50 分钟, MS <i>m/z</i> 246 [M+H]⁺。 使用 4-(1,5-二甲基-1<i>H</i>-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺(制品 51)。 PM B.

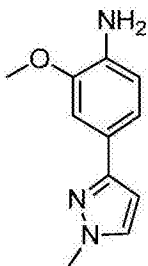
[1019]

42	<i>N</i> -(4-(4,5-二甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ ppm 8.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). 对于 C ₁₂ H ₁₅ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 247.1195, 实测为 247.1195。 使用 4-(4,5-二甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺(制品 61)。 PM C.
43	<i>N</i> -(4-(4,5-二甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ ppm 8.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于 C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 261.1352, 实测为 261.1345。 使用 4-(4,5-二甲基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯胺(制品 59)。 PM B.
44	<i>N</i> -(2-乙氧基-4-(4-乙基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯基)甲酰胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 4H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). 对于 C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 261.1352, 实测为 261.1352。 使用 2-乙氧基-4-(4-乙基-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)苯胺(制品 60)。 PM C.

[1020] 制品45

[1021] 2-甲氧基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯胺

[1022]



[1023] 向2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺(310mg, 1.244mmol)和3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑(154mg, 0.957mmol)在THF(3mL)中的溶液添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(40mg, 0.049mmol)和2M含水Na₂CO₃(1mL)并且将反应加热至65℃持续18小时。将反应用EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc萃取,将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-60%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(34mg, 18%)。

[1024] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 7.33 (d, $J=18.8\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=7.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (dd, $J=2.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.95 (m, 6H), 3.85 (br s, 2H)。

[1025] 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 204.1131, 实测为 204.1141。

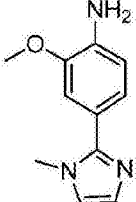
[1026] 以下制品根据对于制品 45 描述的方法, 使用如下文描述的合适的苯胺和杂环来制备。粗的反应残余物如上文或根据以下的纯化方法 (PM) 中的一种被纯化:

[1027] 纯化方法 A: 用在 DCM 中的 0-5% MeOH 洗脱的硅胶柱色谱法。

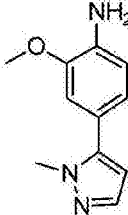
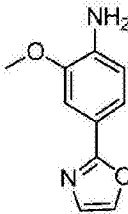
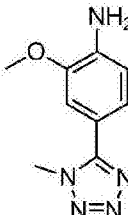
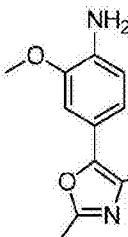
[1028] 纯化方法 B: 用在环己烷中的 0-15% EtOAc 洗脱的硅胶柱色谱法。

[1029] 纯化方法 C: 用在 DCM 中的 0-10% MeOH 洗脱的硅胶柱色谱法。

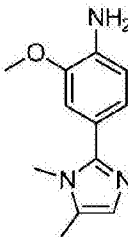
[1030]

制品编号	名称/结构	数据
46	2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)苯胺 	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.18 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 204.1131, 实测为 204.1139。 使用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺和 2-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑在 110°C 下在微波辐照下。 PMA.

[1031]

47	2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)苯胺 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.98 br (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). 对于 C ₁₁ H ₁₄ N ₃ O [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 204.1131, 实测为 204.1140。 使用 4-溴-2-甲氧基苯胺和 1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基硼酸, 用 Pd(PPh ₃) ₄ 在 70℃ 下。
48	2-甲氧基-4-(噁唑-2-基)苯胺 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.65 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H). 对于 C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 191.0815, 实测为 191.0825。 使用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺和 2-溴噁唑盐酸盐, 用 Pd(PPh ₃) ₄ 在 110℃ 下在微波辐照下。 PM B.
49	2-甲氧基-4-(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)苯胺 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (br s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). 对于 C ₉ H ₁₂ N ₅ O [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 206.1042, 实测为 206.1046。 使用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺和 5-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -四唑。
50	4-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-2-甲氧基苯胺 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.04-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). 对于 C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> 计算为 219.1133, 实测为 219.1128。 使用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺和 5-溴-2,4-二甲基噁唑。

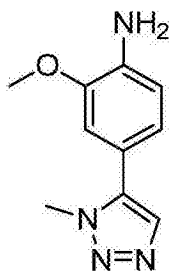
[1032]

51	4-(1,5-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺 	LCMS (ESI) Rt=0.87 分钟, MS <i>m/z</i> 218 [M+H] ⁺ . 使用 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基)苯胺和 2-溴-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑, 用 Pd(PPh ₃) ₄ 在 100℃ 下在微波辐照下。 PM C.
----	---	---

[1033] 制品52

[1034] 2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 苯胺

[1035]



[1036] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基) 苯胺 (122mg, 0.490mmol)、5-碘-1-甲基-1H-1,2,3-三唑 (93mg, 0.445mmol)、CsF (203mg, 1.335mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (51.4mg, 0.045mmol) 在DME/MeOH (3:1, 4mL) 中的悬浮液在微波辐照下加热至150℃持续1小时。将反应混合物过滤并且通过用在环己烷中的50-70% EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物 (75mg, 83%)。

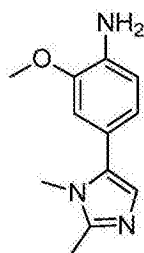
[1037] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δppm 7.67 (s, 1H), 6.85-6.84 (m, 2H), 6.80 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

[1038] 对于C₁₀H₁₃N₄O [M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z计算为205.1084, 实测为205.1093。

[1039] 制品53

[1040] 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2-甲氧基苯胺

[1041]



[1042] 将2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼-2-基) 苯胺 (925mg, 3.71mmol)、5-溴-1,2-二甲基咪唑 (650mg, 3.71mmol)、CsF (1.7g, 11.14mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (86mg, 0.074mmol) 在DME/MeOH (2:1, 18mL) 中的悬浮液在微波辐照下加热至150℃持续10分钟。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将水层通过添加2M含水Na₂CO₃被碱化并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩。残余物通过用100%水洗脱的反相柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (800mg, 99%)。

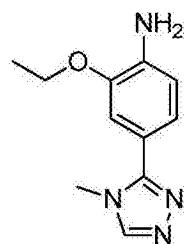
[1043] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) δppm 6.84 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[1044] 对于C₁₂H₁₆N₃O [M+H]⁺HRMS (ESI) MS m/z计算为218.1288, 实测为218.1200。

[1045] 制品54

[1046] 2-乙氧基-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 苯胺

[1047]



[1048] 向3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑(制品55,748mg,3.19mmol)在EtOH(50mL)中的溶液添加10%Pd/C(130mg,0.123mmol)。将反应在氢气(1大气压)的气氛中在室温下搅拌持续18小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤并且在真空中浓缩以提供标题化合物(539mg,83%)。

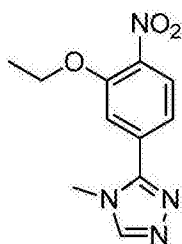
[1049] ^1H NMR(500MHz,MeOH- d_4) δ ppm 8.49(s,1H),7.15(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.08(dd, $J=8.0,2.0\text{Hz}$,1H),6.87(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),4.15(q, $J=7.0\text{Hz}$,2H),3.80(s,3H),1.47(t, $J=7.0\text{Hz}$,3H)。

[1050] 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ [M+H] $^+$ HRMS(ESI)MS m/z 计算为249.0988,实测为249.0992。

[1051] 制品55

[1052] 3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑

[1053]



[1054] 向5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(制品56,1.16g,4.14mmol)在DCM(11.8mL)中的冷却的(0℃)悬浮液逐滴地添加35%过氧化氢(0.91mL,12.2mmol)在乙酸(6mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌持续70分钟。添加DCM(50mL),随后是2M NaOH(48mL)以获得中性pH。将水层用DCM萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的5-10%EtOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(607mg,60%)。

[1055] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ ppm 8.66(s,1H),8.03(d, $J=8.5\text{Hz}$,1H),7.65(d, $J=1.6\text{Hz}$,1H),7.47(dd, $J=1.6,8.5\text{Hz}$,1H),4.31(q, $J=7.3\text{Hz}$,2H),3.81(s,3H),1.36(t, $J=6.9\text{Hz}$,3H)。

[1056] 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$ [M+H] $^+$ HRMS(ESI)MS m/z 计算为249.0988,实测为249.0985。

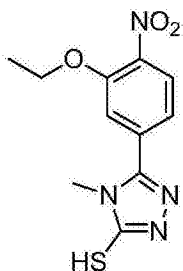
[1057] 可选择地

[1058] 向3-乙氧基-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺(制品58,609mg,2.72mmol)在DCE(12mL)中的悬浮液添加亚硫酸氯(0.79mL,10.86mmol)。将混合物在90℃下在微波辐照下搅拌持续3小时。将反应混合物在真空中浓缩并且将产生的橙色的油在真空中干燥持续1小时。添加在DMF(10mL)中的甲酰肼(formyl hydrazide)(196mg,3.26mmol)并且反应在110℃下在微波辐照下加热持续1小时。将盐水添加至反应混合物。将产生的沉淀过滤,用水洗涤并且在真空中干燥以提供标题化合物(290mg,43%)。

[1059] 制剂56

[1060] 5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[1061]



[1062] 向3-乙氧基-4-硝基苯甲酰肼(制品57, 1287mg, 5.72mmol)在THF(26mL)中的溶液添加异硫氰酸甲酯(422mg 5.78mmol)在THF(5mL)中的溶液。添加三乙胺(102μL, 0.71mmol)并且将反应在室温下搅拌持续22小时。将反应在真空中浓缩并且将残余物溶解在1M NaOH(85mL)中。将反应在45℃下搅拌持续2.5小时。将反应通过硅藻土过滤并且滤液用乙醚萃取。水层使用浓HCl酸化并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na2SO4)并且在真空中浓缩以提供标题化合物(1.16g, 72%)。

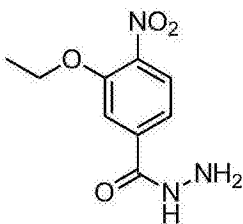
[1063] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ ppm 14.11 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.29 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1064] 对于 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为475.2570,实测为475.2571。

[1065] 制品57

[1066] 3-乙氧基-4-硝基苯甲酰肼

[1067]



[1068] 向3-乙氧基-4-硝基苯甲酸(PCT国际申请第2008003958号, 1.06g, 5.02mmol)在THF(10mL)和三乙胺(0.86mL, 6.1mmol)中的冷却的(0℃)溶液逐滴地添加氯甲酸乙酯(0.56mL, 5.85mmol)。将反应在0℃下搅拌持续15分钟。一次性添加水合肼(1.27mL, 26mmol)并且将反应搅拌持续5分钟并且然后在室温下搅拌持续1小时。将反应在真空中浓缩,在EtOAc和饱和的含水NaHCO3之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na2SO4)并且在真空中浓缩以提供标题化合物(1.07g, 95%)。

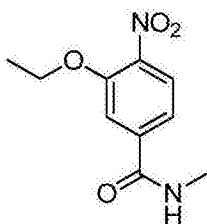
[1069] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10.05 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.27 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1070] 对于 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为226.0822,实测为226.0828。

[1071] 制品58

[1072] 3-乙氧基-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺

[1073]



[1074] 向3-乙氧基-4-硝基苯甲酸 (PCT国际申请第2008003958号, 2.57g, 12.2mmol)、甲胺盐酸盐 (1.32g, 19.5mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (3.73g, 24.4mmol) 以及 N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (4.67g, 24.4mmol) 在DCM (50mL) 中的悬浮液添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (10.6mL, 60.9mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌持续18小时。将有机相用水、柠檬酸溶液、饱和的含水NaHCO₃和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且在真空中浓缩以提供标题化合物 (2.41g, 88%)。

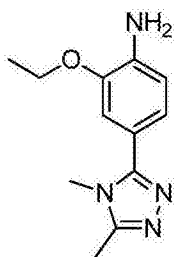
[1075] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ_{ppm} 7.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.23 (s, broad, 1H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.05 (d, J=4.9Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1076] LCMS (ESI) Rt=1.09分钟, MS m/z 225 [M+H]⁺。

[1077] 制品59

[1078] 4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-乙氧基苯胺

[1079]



[1080] 向在微波小瓶中的4-溴-2-乙氧基苯胺 (150mg, 0.694mmol) 在甲苯 (2ml) 中的溶液添加3,4-二甲基-三唑 (135mg, 1.39mmol)、Pd(OAc)₂ (16mg, 0.069mmol)、K₂CO₃ (585mg, 4.23mmol)、特戊酸 (47mg, 0.458mmol) 以及PCy₃·HBF₄ (51mg, 0.139mmol)。将反应用氮气冲洗、密封并且加热至110℃持续18小时。将反应混合物在真空中浓缩。残余物通过用在EtOAc中的0-20% MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (51mg, 32%)。

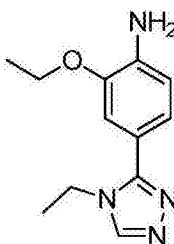
[1081] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) 7.08 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1082] 对于C₁₂H₁₇N₄O [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS m/z 计算为233.1402, 实测为233.1402。

[1083] 制品60

[1084] 2-乙氧基-4-(4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺

[1085]



[1086] 向在微波小瓶中的4-溴-2-乙氧基苯胺(75mg, 0.347mmol)在甲苯(1ml)中的溶液添加4-乙基-4H-1,2,4-三唑(50mg, 0.521mmol)、Pd(OAc)₂(8mg, 0.035mmol)、K₂CO₃(293mg, 2.12mmol)、特戊酸(23mg, 0.229mmol)以及PCy₃·HBF₄(26mg, 0.069mmol)。将反应用氮气冲洗、密封并且加热至110℃持续18小时。将反应混合物在真空中浓缩。残余物通过用在EtOAc中的0-20%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(51mg, 63%)。

[1087] ¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄): δppm 8.57 (s, 1H), 7.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 4H), 1.47 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。

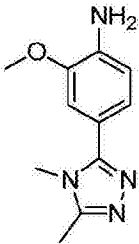
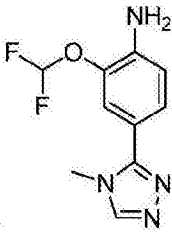
[1088] LCMS (ESI) Rt=1.04分钟, MS m/z 263.0838 [M+H]⁺。

[1089] 可选择地

[1090] 向3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑(制品63, 410mg 1.563mmol)在EtOH(25ml)中的溶液添加10%Pd/C(83mg, 0.078mmol)。将反应在氢气(1大气压)的气氛中在室温下搅拌持续18小时。添加10%Pd/C(83mg, 0.078mmol)并且将反应混合物在氢气的气氛中搅拌持续另外的24小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOH洗涤并且在真空中浓缩以提供标题化合物(280mg, 77%)。

[1091] 以下制品根据对于制品59描述的方法,使用如下文描述的合适的苯胺和杂环来制备。粗的反应残余物如上文或根据以下的纯化方法(PM)中的一种被纯化:

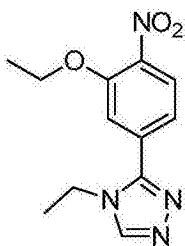
[1092] 纯化方法A:用在EtOAc中的0-7%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法。

制品编号	名称/结构	数据
[1093]	4-(4,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基苯胺 	¹ H NMR (500 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。 对于 C ₁₁ H ₁₅ N ₄ O [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 219.1246, 实测为 219.1252。 使用 4-溴-2-甲氧基苯胺和 3,4-二甲基-三唑。
[1094]	2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺 	LCMS (ESI) Rt=1.07 分钟, MS m/z 241 [M+H] ⁺ 。 使用 4-溴-2-(二氟甲氧基)苯胺和 4-甲基-4H-1,2,4-三唑。 PM A.

[1095] 制品63

[1096] 3-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑

[1097]



[1098] 向5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(制品64,1.0g,3.40mmol)在DCM(11.5mL)中的冷却的(0℃)悬浮液逐滴地添加35%过氧化氢(1.0mL,10.19mmol)在乙酸(4.67mL,82mmol)中的溶液。将反应在室温下搅拌持续3小时。添加DCM(12mL),随后是1M NaOH以获得中性pH。将水层用DCM再萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。残余物通过用在DCM中的0-10%MeOH洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(410mg,46%)。

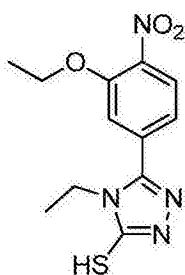
[1099] ¹H NMR(500MHz,MeOH-d₄) δppm 8.73(s,1H),7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.37(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),4.30(q,J=6.9Hz,2H),4.24(q,J=7.4Hz,2H),1.47(t,J=6.9Hz,3H),1.43(t,J=7.4Hz,3H)。

[1100] 对于C₂H₄BrN₄[M+H]⁺HRMS(ESI)MS m/z计算为162.9619,实测为162.9640。

[1101] 制品64

[1102] 5-(3-乙氧基-4-硝基苯基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[1103]



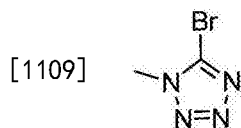
[1104] 向3-乙氧基-4-硝基苯甲酰肼(制品57,1.5g,6.66mmol)在THF(32mL)中的溶液添加异硫氰酸乙酯(1.0mL,11.32mmol),随后是三乙胺(0.11mL,0.799mmol)。将反应混合物在室温下搅拌持续18小时。添加异硫氰酸乙酯(2mL,22.64mmol)并且将反应搅拌持续另外的24小时。添加异硫氰酸乙酯(2mL,22.64mmol)并且将反应搅拌持续另外的72小时。将反应在真空中浓缩并且将残余物再溶解在1M NaOH(15mL)中。将反应在45℃下搅拌持续4小时。将反应通过硅藻土过滤并且滤液用乙醚萃取。将水层用1M HCl酸化并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩以提供标题化合物(1.0g,51%)。

[1105] ¹H NMR(500MHz,MeOH-d₄) δppm 7.96(d,J=8.2Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.37(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),4.29(q,J=6.9Hz,2H),4.21(q,J=7.0Hz,2H),1.47(t,J=6.9Hz,3H),1.30(t,J=7.0Hz,3H)。

[1106] 对于C₁₂H₁₅N₄O₃S[M+H]⁺HRMS(ESI)MS m/z计算为295.0865,实测为295.0857。

[1107] 制品65

[1108] 5-溴-1-甲基-1H-四唑



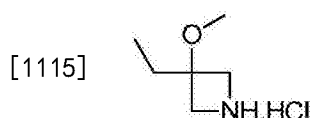
[1110] 将溴化锌 (1.20g, 5.33mmol) 和 1-甲基-1H-四唑-5-硫醇 (302mg, 2.60mmol) 在 AcOH (6mL) 中的悬浮液加热至 40℃。当均匀时, 添加 AcOOH (39% w/w 在 AcOH 中, 2.65mL, 15.64mmol)。将产生的混合物加热至 80℃ 持续 18 小时。将反应用水稀释, 添加 NaHCO₃ (固体) 直到达到 pH 6/7 并且将产生的溶液用 EtOAc 萃取。将合并的有机物用 1M Na₂SO₃、饱和的含水 NaHCO₃、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩以提供标题化合物 (276mg, 65%)。

[1111] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δppm 4.10 (s, 3H)。

[1112] 对于 C₂H₄BrN₄ [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS m/z 计算为 162.9619, 实测为 162.9640。

[1113] 制品 66

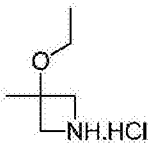
[1114] 3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐



[1116] 将 1-二苯甲基-3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁烷 (制品 68, 340mg, 1.208mmol) 溶解在乙腈 (8mL) 中, 用氯甲酸 1-氯乙酯 (175μL, 1.628mmol) 在 0℃ 下处理并且然后回流持续 1 小时。将混合物在真空中浓缩, 再溶解在 MeOH (8mL) 中并且回流持续 1.5 小时。将溶液在真空中浓缩, 残余物溶解在水 (8mL) 中并且用环己烷洗涤两次。将水层在真空中浓缩并且用 EtOH (三次) 和 DCM (两次) 共蒸发以提供标题化合物 (173mg, 95%)。

[1117] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δppm 9.29 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.84 (q, J = 7.3Hz, 2H), 0.77 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

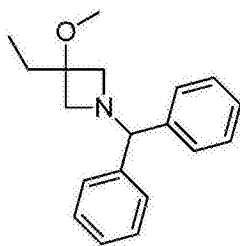
[1118] 以下制品根据对于制品 66 描述的方法, 使用如下文描述的合适的氮杂环丁烷来制备。将粗的反应残余物如上文被纯化。

制品编号	名称/结构	数据
[1119] 67	3-甲基-3-乙氧基氮杂环丁烷盐酸盐 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9.25 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 使用 1-二苯甲基-3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁烷 (制品 69)。

[1120] 制品 68

[1121] 1-二苯甲基-3-乙基-3-甲氧基氮杂环丁烷

[1122]

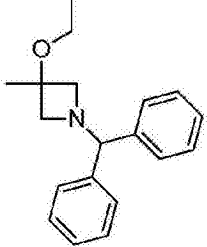


[1123] 将1-二苯甲基-3-乙基氮杂环丁-3-醇(制品70, 490mg, 1.833mmol)在DMF (10mL) 中的溶液冷却至0℃, 用氢化钠 (60%w/w在矿物油中, 115mg, 2.88mmol) 处理并且在室温下搅拌持续90分钟。将混合物冷却至0℃, 用甲基碘 (150μL, 2.41mmol) 处理并且在室温下搅拌持续2.5小时。反应用水猝灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-5% EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物 (347mg, 67%)。

[1124] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δppm 7.48-7.42 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 1.88 (q, J=7.4Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1125] 对于C₁₉H₂₄NO [M+H]⁺ HRMS (ESI) MS m/z 计算为282.1858, 实测为282.1860。

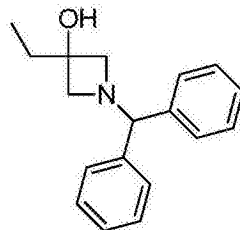
[1126] 以下制品根据对于制品68描述的方法, 使用如下文描述的合适的氮杂环丁醇 (azetidinol) 和烷基化试剂来制备。将粗的反应残余物如上文被纯化。

制品编号	名称/结构	数据
[1127] 69	1-二苯甲基-3-乙氧基-3-甲基氮杂环丁烷 	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.47-7.39 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H). 对于C ₁₉ H ₂₄ NO [M+H] ⁺ HRMS (ESI) MS m/z 计算为282.1858, 实测为282.1845。 使用 1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁-3-醇(制品71)和乙基溴在室温下持续 18 小时。

[1128] 制品70

[1129] 1-二苯甲基-3-乙基氮杂环丁-3-醇

[1130]



[1131] 将1-二苯甲基氮杂环丁-3-酮 (500mg, 2.107mmol) 在THF (10mL) 中的溶液用EtMgCl (2M在THF中, 2.2ml, 4.40mmol) 在0℃下处理并且在室温下搅拌持续1小时。将混合物用饱和的含水NH₄Cl猝灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并且在

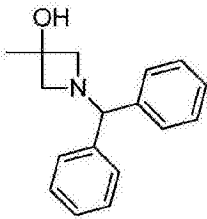
真空中浓缩。残余物通过用在环己烷中的0-20%EtOAc洗脱的硅胶柱色谱法被纯化以提供标题化合物(492mg, 87%)。

[1132] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ ppm 7.50-7.37 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.23 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 2.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.83 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1133] 对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为268.1701, 实测为268.1699。

[1134] 以下制品根据对于制品70描述的方法, 使用如下文描述的合适的镁试剂来制备。将粗的反应残余物如上文被纯化。

[1135]

制品编号	名称/结构	数据
71	1-二苯甲基-3-甲基氮杂环丁-3-醇 	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.48-7.36 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.54 (s, 3H). 对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS m/z 计算为254.1545, 实测为254.1553。 使用 MeMgBr (3M 在 Et_2O 中)。